



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I613214 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：102141135 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07K16/10 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
A61P31/16 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/13 美國 61/725,859

(71)申請人：建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：許民 XU, MIN (CN)；巴拉茲 馬西地 BALAZS, MERCEDESZ (US)；柴寧 CHAI, NING (CN)；江 南西 CHIANG, NANCY (US)；邱 亨利 CHIU, HENRY (US)；靳照宇 JIN, ZHAOYU (CN)；林宗華 LIN, ZHONGHUA (US)；魯帕德斯 派崔克 J LUPARDUS, PATRICK J. (US)；娜卡慕拉 傑芮 R NAKAMURA, GERALD R. (US)；朴玄朱 PARK, HYUNJOO (KR)；史旺 李 R SWEM, LEE R. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
US 2011274702A1

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：43 共 294 頁

(54)名稱

抗血球凝集素抗體及使用方法

ANTI-HEMAGGLUTININ ANTIBODIES AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明提供抗血球凝集素抗體、包含抗血球凝集素抗體之組合物，及其使用方法。

The present invention provides anti-hemagglutinin antibodies, compositions comprising anti-hemagglutinin antibodies, and methods of using the same.

指定代表圖：

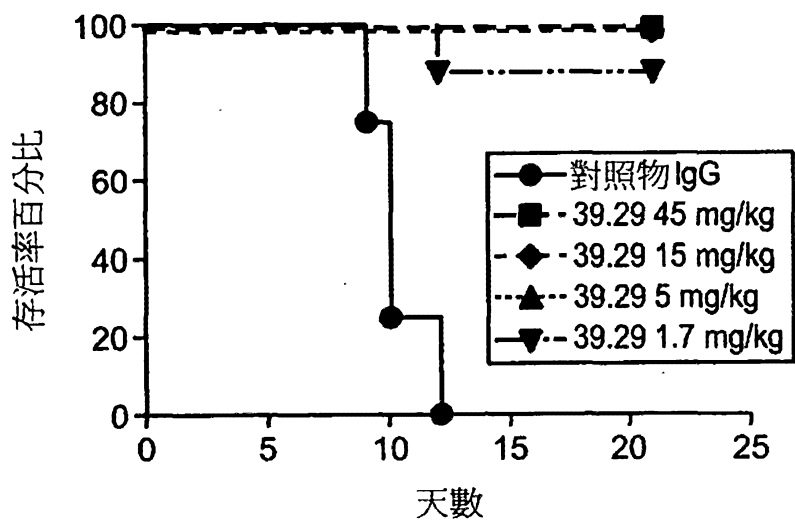


圖15

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抗血球凝集素抗體及使用方法

ANTI-HEMAGGLUTININ ANTIBODIES AND METHODS OF USE

相關申請案

本申請案主張2012年11月13日申請之美國臨時申請案第61/725,859號的權利，該臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

● 序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式電子提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本於2013年10月31日創建，名稱爲P4982R1_SequenceListing.txt，且大小爲227,588個位元組。

【技術領域】

本發明提供抗血球凝集素抗體、包含抗血球凝集素抗體之組合物，及其使用方法。

【先前技術】

● 全世界每年流感病毒感染引起三百萬與五百萬例之間的嚴重疾病及250,000與500,000例之間的死亡。僅在美國，每年5%至20%人口感染上流感病毒，且此等感染中大部分由A型流感病毒引起。(參見例如Dushoff等人, (2006) Am J Epidemiology 163:181-187; Thompson等人, (2004) JAMA 292:1333-1340; Thompson等人, (2003) JAMA 289:179-186)。在美國，每年約200,000人因流感相關併發症而住院治療，每年引起7,000至30,000例死亡。與流感病毒感染有關之在健康照護成本及損失生產力方面的負擔擴大。住院治療及死亡主要發生於高風險群體中，諸如老年人、兒童及慢性疾病。

流感病毒為分段包膜負股RNA病毒，屬於正黏液病毒科 (*Orthomyxoviridae*)。A型流感病毒由9種結構蛋白及1種非結構蛋白組成，其包括三種病毒表面蛋白：血球凝集素(HA或H)、神經胺糖酸苷酶(NA或N)，及基質蛋白2 (M2)。流感病毒基因組之分段性質允許基因重組機制(亦即，基因組區段之交換)在不同流感病毒株混合感染細胞期間發生。當病毒表面蛋白血球凝集素及神經胺糖酸苷酶之抗原特性改變時，發生年度流感流行病。抗原性改變之機制為兩方面：抗原轉變，其係在至少兩種病毒亞型共同感染宿主細胞後，由人類病毒與動物病毒之間的基因重排引起，其可引起大流行病；及抗原漂移，其係由病毒表面上之血球凝集素及神經胺糖酸苷酶蛋白之較小變化引起，其可引起流感流行病。

A型流感病毒可視其表面上所呈現的不同血球凝集素及神經胺糖酸苷酶病毒蛋白而定進一步歸類為不同亞型。各A型流感病毒亞型係藉由其血球凝集素與神經胺糖酸苷酶蛋白之組合加以鑑別。存在16種已知HA亞型(H1-H16)及9種已知NA亞型(N1-N9)。16種血球凝集素亞型進一步歸類為兩個系譜群：群1包括血球凝集素H1、H2、H5、H6、H8、H9、H11、H12、H13及H16亞型；群2包括血球凝集素H3、H4、H7、H10、H14及H15亞型。

血球凝集素促進病毒附著且進入宿主細胞中；病毒自受感染細胞中出芽需要神經胺糖酸苷酶。A型流感病毒之血球凝集素包含兩個在結構上不同的區域：球狀頭部區域及莖部或幹部區域。球狀頭部區域含有負責病毒附著至靶細胞的受體結合位點。血球凝集素之莖部(或幹部)區域含有融合肽，其為病毒包膜與受感染細胞之內體膜之間的膜融合所必需。(參見例如Bouvier及Palese (2008) *Vaccine* 26增刊4: D49-53；Wiley等人, (1987) *Ann Rev Biochem* 556:365-394)。

流感病毒感染之當前療法包括神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧

司他韋(oseltamivir)及紮那米韋(zanamivir)。奧司他韋為廣泛用於A型流感病毒感染之預防性及早期治療性治療選項。(參見例如Kandel及Hartshorn (2001) *BioDrugs: Clinical Immunotherapy, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 15:303-323 ; Nicholson等人, (2000) *Lancet* 355:1845-1850 ; Treanor等人, (2000) *JAMA* 283:1016-1024 ; 及Welliver等人, (2001) *JAMA* 285:748-754)。然而，奧司他韋治療必須在症狀發作48小時內開始，以提供顯著臨床益處。(參見例如Aoki等人(2003) *J Antimicrobial Chemotherapy* 51:123-129)。此不利條件降低了奧司他韋治療嚴重疾病患者之能力，該等嚴重疾病患者在尋求治療時通常已超出最佳的48小時治療窗。因此，最近已明顯關注鑑別用以治療住院流感病毒感染患者之流感病毒療法。一種策略已集中於開發靶向A型流感病毒血球凝集素之莖部上之高度保守抗原決定基的人類單株抗體(mAb)。(參見例如Corti等人, (2011) *Science* 333:850-856 ; Ekiert等人, (2009) *Science* 324:246-251 ; Ekiert等人, (2011) *Science* 333:843-850 ; Sui等人, (2009) *Nature Structural & Molecular Biology* 16:265-273 ; Dreyfus等人, (2012) *Science* 337:1343-1348 ; Wu等人, (2012) *J Virology* 2012.09.034 ; Clementi等人, (2011) *PLoS One* 6:1-10。亦參見國際專利申請公開案第WO2009/115972號、第WO2011/117848號、第WO2008/110937號、第WO2010/010466號、第WO2008/028946號、第WO2010/130636號、第WO2012/021786號、第WO2010/073647號、第WO2011/160083號、第WO2011/111966號、第WO2002/46235號及第WO2009/053604號；美國專利第5,631,350號及第5,589,174號)。

若干報導已描述結合血球凝集素且廣泛中和A型流感病毒之單株抗體(mAb)。舉例而言，Corti等人(同上)描述抗體FI6v3，其自人類血漿細胞選殖且顯示可中和屬於群1及群2血球凝集素亞型之人類A型流

感病毒。作為分析約104,000個人類血漿細胞之極大努力之結果，發現FI6v3 mAb。另外，Dreyfus等人(同上)最近描述藉由噬菌體呈現式淘選來鑑別抗體CR9114；抗體CR9114顯示結合至A型流感病毒與B型流感病毒血球凝集素所共有之高度保守性莖部抗原決定基。

儘管有此等報導，但此項技術中仍需要有效針對群1及群2A型流感病毒亞型之新穎A型流感病毒療法。本發明滿足此需要且提供治療A型流感病毒感染之其他益處。

【發明內容】

本發明提供抗血球凝集素抗體、包含抗血球凝集素抗體之組合物，及其使用方法。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:178；
- (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:179；
- (c) HVR-H3包含選自由SEQ ID NO:180及181組成之群的胺基酸序列；
- (d) HVR-L1包含選自由SEQ ID NO:182、183、184、185及186組成之群的胺基酸序列；
- (e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:187；且
- (f) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:188、189及190組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種、三種、四種、五種及/或六種高變區(HVR)序列，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:178；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:179；

(c) HVR-H3包含選自由SEQ ID NO:180及181組成之群的胺基酸序列；

(d) HVR-L1包含選自由SEQ ID NO:182、183、184、185及186組成之群的胺基酸序列；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:187；且

(f) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:188、189及190組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-L1包含選自由SEQ ID NO:182、183、184、185及186組成之群的胺基酸序列；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:187；且

(c) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:188、189及190組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:178；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:179；且

(c) HVR-H3包含選自由SEQ ID NO:180及181組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種輕鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-L1包含選自由SEQ ID NO:182、183、184、185及186組成之群的胺基酸序列；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:187；且

(c) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:188、189及190組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種重鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:178；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:179；且

(c) HVR-H3包含選自由SEQ ID NO:180及181組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:111及115組成之群的胺基酸序列，且輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130及132組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130及132組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:111及115組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含選自由SEQ ID NO:110、114及120組成之群的胺基酸序列，且輕鏈包含選自由SEQ ID NO:112、116、118、121、123、125、127、129及131組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈包含選自由SEQ ID NO:112、116、118、121、123、125、127、129及131組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之

重鏈包含選自由SEQ ID NO:110、114及120組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-H1包含選自由SEQ ID NO:191及192組成之群的胺基酸序列；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:193；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:194；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:195；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:196；且

(f) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:197、198及199組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種、三種、四種、五種及/或六種高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含選自由SEQ ID NO:191及192組成之群的胺基酸序列；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:193；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:194；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:195；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:196；且

(f) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:197、198及199組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:195；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:196；且

(c) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:197、198及199組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)，其中：

(a) HVR-H1包含選自由SEQ ID NO:191及192組成之群的胺基酸序列；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:193；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:194。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種輕鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:195；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:196；且

(c) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:197、198及199組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種重鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含選自由SEQ ID NO:191及192組成之群的胺基酸序列；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:193；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:194。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:134、138、142、148及234組成之群的胺基酸序列，且輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:136、140、144、146、150、152及235組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 136、140、144、146、150、152及235組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 134、138、142、148及234組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含選自由SEQ ID NO:133、137、141及147組成之群的胺基酸序列，且輕鏈包含選自由SEQ ID NO:135、139、143、145、149及151組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈包含選自由SEQ ID NO: 135、139、143、145、149及151組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈包含選自由SEQ ID NO: 133、137、141及147組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:200；
- (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:201；
- (c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:202；
- (d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:203；
- (e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:204；且
- (f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:205。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包

含：至少一種、兩種、三種、四種、五種及/或六種高變區(HVR)序列，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:200；
- (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:201；
- (c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:202；
- (d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:203；
- (e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:204；且
- (f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:205。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

- (a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:203；
- (b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:204；且
- (c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:205。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:200；
- (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:201；且
- (c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:202。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種輕鏈高變區(HVR)序列，其中：

- (a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:203；
- (b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:204；且
- (c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:205。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種重鏈高變區(HVR)序列，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:200；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:201；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:202。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:154及158組成之群的胺基酸序列，且輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:156。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:156。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈可變區包含選自由SEQ ID NO:154及158組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含選自由SEQ ID NO:153及157組成之群的胺基酸序列，且輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:155。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:155。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈包含選自由SEQ ID NO:153及157組成之群的胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:206；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:207；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:208；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:209；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:210；且

(f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:211。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種、三種、四種、五種及/或六種高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:206；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:207；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:208；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:209；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:210；且

(f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:211。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:209；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:210；且

(c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:211。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:206；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:207；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:208。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種輕鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:209；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:210；且

(c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:211。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包

含：至少一種、兩種及/或三種重鏈高變區(HVR)序列，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:206；
- (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:207；且
- (c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:208。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:160，且輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:162。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:162。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 160。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:159，且輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:161。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:161。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:159。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

- (a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:212；
- (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:213；
- (c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:214；
- (d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:215；
- (e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:216；且

(f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:217。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種、三種、四種、五種及/或六種高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:212；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:213；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:214；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:215；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:216；且

(f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:217。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:215；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:216；且

(c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:217。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:212；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:213；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:214。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種輕鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:215；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:216；且

(c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:217。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包

含：至少一種、兩種及/或三種重鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:212；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:213；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:214。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:164，且輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:166。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:166。

● 在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 164。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:163，且輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:165。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:165。

● 在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:163。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:218；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:219；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:220；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:221；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:222；且

(f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:223。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種、三種、四種、五種及/或六種高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:218；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:219；

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:220；

(d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:221；

(e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:222；且

(f) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:223。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:221；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:222；且

(c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:223。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:218；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:219；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:220。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包含：至少一種、兩種及/或三種輕鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:221；

(b) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:222；且

(c) HVR-L3包含胺基酸序列SEQ ID NO:223。

在一些實施例中，本發明提供經分離抗血球凝集素抗體，其包

含：至少一種、兩種及/或三種重鏈高變區(HVR)序列，其中：

(a) HVR-H1包含胺基酸序列SEQ ID NO:218；

(b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:219；且

(c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:220。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:168，且輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:170。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO:170。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈可變區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 168。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:167，且輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:169。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之輕鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:169。

在一些實施例中，本發明之經分離抗血球凝集素抗體所包含之重鏈包含胺基酸序列SEQ ID NO:167。

本發明亦提供編碼本發明之抗血球凝集素抗體的經分離核酸。本發明亦提供包含編碼本發明之抗血球凝集素抗體之核酸的載體。本發明亦提供包含本發明之核酸或載體的宿主細胞。載體可屬於任何類型，例如重組載體，諸如表現載體。可使用多種宿主細胞中之任一種。在一個實施例中，宿主細胞為原核細胞，例如大腸桿菌(*E. coli*)。在另一實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如哺乳動物細胞，諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。

本發明進一步提供一種產生本發明之抗血球凝集素抗體的方

法。舉例而言，本發明提供用於製備抗血球凝集素抗體(如本文中所定義，其包括全長抗體及其片段)的方法，該方法包含使編碼抗血球凝集素抗體或其片段之本發明重組載體在適合宿主細胞中表現，以便產生抗體或其片段。在一些實施例中，該方法包含培養包含編碼本發明之抗血球凝集素抗體(或其片段)之核酸的宿主細胞以便表現核酸。該方法可進一步包含自宿主細胞培養物或宿主細胞培養基中回收抗血球凝集素抗體或其片段。

本發明亦提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體及醫藥學上可接受之載劑的醫藥調配物。醫藥調配物可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

本發明亦提供包含本發明之抗血球凝集素抗體的組合物。組合物可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

本發明亦提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體的組合物，其用於預防A型流感病毒感染。在一些實施例中，本發明提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體的醫藥組合物，其用於預防A型流感病毒感染。本發明進一步提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體的組合物，其用於治療A型流感病毒感染。在一些實施例中，本發明提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體的醫藥組合物，其用於治療A型流感病毒感染。本發明進一步提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體的組合物，其用於抑制A型流感病毒感染。在一些實施例中，本發明提供一種包含本發明之抗血球凝集素抗體的醫藥組合物，其用於抑制A型流感病毒感染。

包含本發明之抗血球凝集素抗體的組合物亦可用於製造藥劑。

該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

本發明亦提供一種抑制A型流感病毒感染的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之包含本發明抗血球凝集素抗體之組合物，從而抑制A型流感病毒感染。本發明亦提供一種治療A型流感病毒感染的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之包含本發明抗血球凝集素抗體之組合物，從而治療A型流感病毒感染。本發明亦提供一種預防A型流感病毒感染的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之包含本發明抗血球凝集素抗體之組合物，從而預防A型流感病毒感染。

本發明亦提供一種抑制、治療或預防A型流感病毒感染的方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之包含本發明抗血球凝集素抗體之組合物且向該患者投與有效量之另一治療劑，從而抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在一些實施例中，另一治療劑為神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋。在其他實施例中，另一治療劑為另一抗血球凝集素抗體。在其他實施例中，另一治療劑為抗M2抗體。在該等組合療法之多個態樣中，治療劑係在大致相同時間投與，一起投與，或依序或連續投與。在特定實施例中，抗神經胺糖酸苷酶抑制劑係在投與本發明之抗血球凝集素抗體之前投與。

在另一態樣中，本發明提供本發明之抗血球凝集素抗體在藥劑製造中之用途。該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

在另一態樣中，本發明提供本發明之核酸在藥劑製造中之用途。該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

在另一態樣中，本發明提供本發明之表現載體在藥劑製造中之用途。該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

在另一態樣中，本發明提供本發明之宿主細胞在藥劑製造中之用途。該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

在另一態樣中，本發明提供本發明之製品在藥劑製造中之用途。該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

在另一態樣中，本發明提供本發明之套組在藥劑製造中之用途。該藥劑可用於抑制、治療或預防A型流感病毒感染。在某些實施例中，藥劑可進一步包含另一治療劑(例如神經胺糖酸苷酶抑制劑，諸如奧司他韋或紮那米韋；另一抗體，諸如另一抗血球凝集素抗體或抗M2抗體；等)。

在多個態樣中，本發明之抗血球凝集素抗體結合血球凝集素。

在一些態樣中，本發明之抗血球凝集素抗體結合群1血球凝集素，結合群2血球凝集素，或結合群1與群2血球凝集素。在其他態樣中，本發明之抗血球凝集素抗體結合血球凝集素且中和A型流感病毒。在一些實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體活體外、活體內或活體外與活體內中和A型流感病毒。

【圖式簡單說明】

圖1A及1B分別在上圖及下圖中闡明顯示對抗血球凝集素陽性(血球凝集素H3⁺及血球凝集素H1⁺)漿母細胞之FACS分析的資料，該等漿母細胞來自接種後第7天在SCID/灰棕色小鼠富集之前(圖1A)及脾內植入後第8天在存在及不存在抗原預混合物情況下在SCID/灰棕色小鼠富集之後(圖1B)的人類外周血單核細胞(PBMC)。

圖2闡明以血球凝集素(H1)⁺/CD38^{high}漿母細胞百分比顯示之對脾細胞之分析的資料，該等脾細胞係在不存在PBMC/抗原預混合物(圓形)及存在PBMC/抗原預混合物(方形)情況下自脾內植入PBMC後第8天之個別SCID/灰棕色小鼠中獲得。矩形表示小鼠呈現血球凝集素H1⁺漿母細胞。

圖3闡明顯示本發明之抗血球凝集素抗體對多種群1及群2 A型流感病毒株之活體外中和作用的資料。

圖4A及4B闡明顯示單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)對多種群1 (圖4A)及群2 (圖4B)A型流感病毒株之活體外中和作用的資料。

圖5A及5B闡明顯示單株抗體81.39 SVSH-NYP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)對多種群1 (圖5A)及群2 (圖5B)A型流感病毒株之活體外中和作用的資料。

圖6闡明顯示單株抗體39.18 B11對多種群1 A型流感病毒株之活體外中和作用的資料。

圖7闡明顯示單株抗體36.89對多種群1及群2 A型流感病毒株之活體外中和作用的資料。

圖8闡明顯示單株抗體mAb9 01F3對多種群1及群2 A型流感病毒株之活體外中和作用的資料。

圖9闡明顯示單株抗體mAb23 06C2對多種群1及群2 A型流感病毒株的活體外中和作用的資料。

圖10闡明顯示單株抗體39.29 NCv1對表現血球凝集素H5之假病毒的活體外中和作用的資料。

圖11闡明顯示單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)對H7N7馬流感病毒的活體外中和作用的資料。

圖12A、12B、12C及12D闡明顯示經多種A型流感病毒株(A/PR/8/1934 (PR8)，圖12A；A/Port Chalmers/1/1973 (PC73)，圖12B；A/Hong Kong/1/1968 (HK68)，圖12C)；及A/Aichi/2/1968 (Aichi68)，圖12D)感染且投與不同量之單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)之小鼠的存活率百分比的資料。

圖13闡明顯示經A/PR/8/1934A型流感病毒感染且投與不同量之單株抗體39.29 NCv1之小鼠的存活率百分比的資料。

圖14闡明顯示經A/Hong Kong/1/1968A型流感病毒(具有高IC50之A型流感病毒)感染且投與不同量之單株抗體39.29 NCv1之小鼠的存活率百分比的資料。

圖15闡明顯示經A/Port Chalmers/1/1973A型流感病毒感染且投與不同量之單株抗體39.29 NCv1之小鼠的存活率百分比的資料。

圖16闡明顯示經A/Aichi/2/1968A型流感病毒感染且投與不同量之單株抗體39.29 NCv1之小鼠的存活百分比的資料。

圖17闡明將經A型流感病毒株A/PR/8/1934感染且投與單株抗體39.29 D8C2與單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之

「NWPP」)之50:50混合物或奧司他韋(Tamiflu®)的小鼠存活率百分比相比較的資料。

圖18闡明顯示將經A型流感病毒株A/PR/8/1934感染且投與單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)、奧司他韋(Tamiflu®)或單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)與奧司他韋之組合的小鼠存活率百分比相比較的資料。

圖19A及19B闡明將經A型流感病毒株A/Vietnam/1203/04 (H5N1)感染且在感染後48小時或72小時投與單株抗體39.29 D8C2 (圖19A)、單株抗體81.39 B1C1 (圖19B)或奧司他韋(Tamiflu®)之雪貂存活率百分比相比較的資料。

圖20展示血球凝集素H1、H2、H3、H5及H7之血球凝集素胺基酸序列之胺基酸序列比對，顯示單株抗體39.29NCv1之血球凝集素接觸殘基(陰影)及血球凝集素結合抗原決定基。

圖21A及21B闡明本發明之不同單株抗體與生物素標記單株抗體39.29競爭結合A/NWS/1933之血球凝集素H1 (圖21A)及A/HK/8/1968之血球凝集素H3 (圖21B)之競爭性ELISA實驗的資料。

圖22A及22B展示單株抗體81.39 B1C1之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:113及111)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖23A及23B展示單株抗體81.39 SVSH-NYP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:117及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指

示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖24A及24B展示單株抗體81.39 B1F1之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:119及111)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖25A及25B展示單株抗體81.39 SVDS (如SEQ ID NO:172所揭示之「SVDS」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:113及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖26A及26B展示單株抗體81.39 SVSS (如SEQ ID NO:173所揭示之「SVSS」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:122及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖27A及27B展示單株抗體81.39 SVDH (如SEQ ID NO:174所揭示之「SVDH」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:124及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖28A及28B展示mAb 81.39 SVSH (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:126及115)

與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01) (分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖29A及29B展示單株抗體81.39 SVSH.NFP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:128及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01) (分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖30A及30B展示單株抗體81.39 SVDS.F (如SEQ ID NO:172所揭示之「SVDS」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:130及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01) (分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖31A及31B展示單株抗體81.39 SVDS.F (如SEQ ID NO:172所揭示之「SVDS」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:132及115)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01) (分別為SEQ ID NO:236及237)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖32A及32B展示單株抗體39.29 D2C4之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:136及134)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01) (分別為SEQ ID NO:236及245)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據

Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖33A及33B展示單株抗體39.29 D8C2之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:140及138)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及245)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖34A及34B展示單株抗體39.29 NCv1之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:144及142)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及245)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖35A及35B展示單株抗體39.29 D8E7之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:146及138)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及245)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖36A及36B展示單株抗體39.29 NFPP (如SEQ ID NO:175所揭示之「NFPP」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:150及148)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及245)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖37A及37B展示單株抗體39.29 NYPP (如SEQ ID NO:176所揭示之「NYPP」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:152及148)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01)(分別為SEQ ID NO:236及245)

之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖38A及38B展示單株抗體39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:235及234)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變3-30*01生殖系(IGHV3-30*01) (分別為SEQ ID NO:236及245)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖39A及39B展示單株抗體39.18 B11之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:156及154)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變1-69*01生殖系(IGHV1-69*01) (分別為SEQ ID NO:236及238)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖40A及40B展示單株抗體39.18 E12之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:156及158)與免疫球蛋白κ可變3-15*01生殖系(IGKV3-15*01)及免疫球蛋白重鏈可變1-69*01生殖系(IGHV1-69*01) (分別為SEQ ID NO:236及238)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖41A及41B展示單株抗體36.89之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:162及160)與免疫球蛋白κ可變1-5*03生殖系(IGKV1-5*03)及免疫球蛋白重鏈可變1-18*01生殖系(IGHV1-18*01) (分別為SEQ ID NO:239及240)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖42A及42B展示單株抗體9.01F3之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:166及164)與免疫球蛋白輕鏈可變1-44*01生殖系(IGKV1-44*01)及免疫球蛋白重鏈可變1-2*02*01生殖系(IGHV1-2*02)

(分別為SEQ ID NO:241及242)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

圖43A及43B展示單株抗體23.06C2之輕鏈可變區及重鏈可變區(分別為SEQ ID NO:170及168)與免疫球蛋白 κ 可變2-30*01生殖系(IGKV2-30*01)及免疫球蛋白重鏈可變4-39*01生殖系(IGHV4-39*01)(分別為SEQ ID NO:243及244)之胺基酸序列比對。胺基酸係根據Kabat編號規則進行編號。指示Kabat、Chothia及接觸CDR。

【實施方式】

I. 定義

出於本文之目的，「受體人類構架」為包含來源於人類免疫球蛋白構架或人類共同構架(如以下所定義)之輕鏈可變域(VL)構架或重鏈可變域(VH)構架之胺基酸序列的構架。「來源於」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之受體人類構架可包含其相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目為10個或10個以下、9個或9個以下、8個或8個以下、7個或7個以下、6個或6個以下、5個或5個以下、4個或4個以下、3個或3個以下或2個或2個以下。在一些實施例中，VL受體人類構架之序列與VL人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列一致。

「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和之強度。除非另外指示，否則如本文所使用之「結合親和力」係指反映結合對(例如抗體與抗原)成員之間1:1相互作用之固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力通常可由解離常數(K_d)表示。可藉由此項技術中已知之常用方法(包括本文所述之方法)量測親和力。下文描述量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例。

「親和力成熟」抗體係指相較於在一或多個高變區(HVR)中不具

有一或多個變化之親本抗體，在一或多個高變區(HVR)中具有該等變化之抗體，此等變化使抗體對抗原之親和力得到改良。

術語「抗血球凝集素抗體」及「結合至血球凝集素之抗體」係指以足夠親和力結合血球凝集素的抗體，使得該抗體在靶向血球凝集素(包括靶向流感病毒之血球凝集素)中適用作診斷劑及/或治療劑。在一個實施例中，抗血球凝集素抗體與無關非血球凝集素蛋白之結合程度小於該抗體與血球凝集素之結合程度之約10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合至血球凝集素之抗體的解離常數(K_d) $\leq 1\ \mu\text{M}$ 、 $\leq 100\ \text{nM}$ 、 $\leq 10\ \text{nM}$ 、 $\leq 1\ \text{nM}$ 、 $\leq 0.1\ \text{nM}$ 、 $\leq 0.01\ \text{nM}$ 或 $\leq 0.001\ \text{nM}$ (例如 $10^{-8}\ \text{M}$ 或 $10^{-8}\ \text{M}$ 以下，例如 $10^{-8}\ \text{M}$ 至 $10^{-13}\ \text{M}$ ，例如 $10^{-9}\ \text{M}$ 至 $10^{-13}\ \text{M}$)。在某些實施例中，抗血球凝集素抗體結合至在來自A型流感病毒之不同株、亞型及分離株之血球凝集素當中具有保守性之血球凝集素之抗原決定基。

術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所要抗原結合活性即可。

「抗體片段」係指除完整抗體以外包含結合完整抗體所結合之抗原的完整抗體之一部分的分子。抗體片段亦指除完整抗體以外包含結合血球凝集素且中和A型流感病毒之完整抗體之一部分的分子。抗體片段之實例包括(但不限於)Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

與參照抗體「結合至相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析中將參照抗體與其抗原之結合阻斷50%或50%以上之抗體，且相反地，參照抗體在競爭分析中將該抗體與其抗原之結合阻斷50%或50%以上。本文提供例示性競爭分析。

術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分來源於特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同來源或物種之抗體。

抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區之類型。存在5個主要抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干類別可進一步分成亞類(同型)，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及IgA₂。對應於不同免疫球蛋白類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、及Lu之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、阿德力黴素(adriamycin)、長春花生物鹼(長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、依託泊苷(etoposide))、小紅莓(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、絲裂黴素C(mitomycin C)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如溶核酶；抗生素；毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶促活性毒素，包括其片段及/或變異體；及下文所揭示之各種抗瘤劑或抗癌劑。

「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區的彼等生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」係指在必需劑量下且持續必需時間有效達成所要治療或預防結果之量。

術語「Fc區」在本文中用於定義至少含有恆定區之一部分的免疫球蛋白重鏈之C末端區域。該術語包括天然序列Fc區及變異Fc區。在一個實施例中，人類IgG重鏈Fc區自Cys226或自Pro230延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc區之C末端離胺酸(Lys447)可能存在或可能不存在。除非本文另外說明，否則Fc區或恆定區中之胺基酸殘基的編號係根據如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所述之EU編號系統(亦稱為EU索引)進行。

「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基以外的可變域殘基。可變域之FR通常由4個FR結構域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列通常按以下順序出現於VH (或VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，以指結構實質上類似於天然抗體結構或具有含有如本文所定義之Fc區之重鏈的抗體。

術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且指已引入了外源核酸之細胞，包括該等細胞之子代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉型細胞」，其包括一次轉型細胞及源自其之子代(不管繼代次數)。子代之核酸含量與母細胞可不完全相同，但可含有突變。本文包括具有與關於在原始轉型細胞中所篩檢或選擇相同之功能或生物活性之突變子代。

「人類抗體」為具有對應於由人類或人類細胞所產生或來源於非人類來源且使用人類抗體譜系或其他編碼人類抗體之序列的抗體之胺基酸序列的抗體。人類抗體之此定義尤其排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

「人類共同構架」為代表在人類免疫球蛋白VL或VH構架序列之

選擇中最常出現之胺基酸殘基的構架。一般而言，人類免疫球蛋白VL或VH序列係選自可變域序列之子群。一般而言，序列之子群為如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991)，第1-3卷中之子群。在一個實施例中，就VL而言，子群為如Kabat等人(同上)中之子群 κ I。在一個實施例中，就VH而言，子群為如Kabat等人(同上)中之子群III。

「人類化」抗體係指包含來自非人類HVR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含至少一個且通常兩個可變域之實質上全部，其中全部或實質上全部HVR (例如CDR)皆對應於非人類抗體之HVR，且全部或實質上全部FR皆對應於人類抗體之FR。人類化抗體視情況可至少包含來源於人類抗體之抗體恆定區的一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人類化形式」係指已進行人類化之抗體。

如本文所用之術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中序列具高變性(「互補決定區」或「CDR」)及/或在結構上形成界定環(「高變環」)及/或含有接觸抗原之殘基(「抗原接觸」)之各區域。一般而言，抗體包含六個HVR；三個位於VH中(H1、H2、H3)，且三個位於VL中(L1、L2、L3)。本文中之例示性HVR包括：

(a)存在於胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處之高變環(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；

(b)存在於胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)處之CDR (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c)存在於胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3)處之抗原接觸(MacCallum等人*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，包括HVR胺基酸殘基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及94-102 (H3)。

除非另外指示，否則在本文中可變域中之HVR殘基及其他殘基(例如FR殘基)係根據Kabat等人(同上)進行編號。

「免疫結合物」為結合至一或多個異源分子(包括(但不限於)細胞毒性劑)之抗體。

「個體(individual或subject)」為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)家養動物(例如牛、羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及啮齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體為人類。

「經分離」抗體為已與其天然環境之組分分離之抗體。在一些實施例中，抗體經純化大於95%或99%純度，如由例如電泳(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相HPLC)所測定。關於評估抗體純度之方法的評述，參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

「經分離」核酸係指已與其天然環境之組分分離之核酸分子。經分離核酸包括含於通常含有該核酸分子之細胞中之核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或不同於其天然染色體位置之染色體位置上。

「編碼抗血球凝集素抗體之經分離核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)的一或多個核酸分子，包括位於單個載體或各別載體中之該(該等)核酸分子，且該(該等)核酸分子存在於宿主細胞中之一

或多個位置上。

如本文所用之術語「單株抗體」係指自實質上均質抗體之群體獲得的抗體，亦即除可能之變異抗體(例如含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現之變異抗體，該等變異體通常以較小量存在)之外，構成該群體之個別抗體相同及/或結合相同抗原決定基。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單個決定子。因此，修飾語「單株」表示抗體在獲自實質上均質之抗體群體時的特徵，且不應視為需要藉由任何特定方法產生抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製造，包括(但不限於)融合瘤法、重組DNA法、噬菌體呈現法及利用含有所有或一部分人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物的方法，該等方法及用於製造單株抗體之其他例示性方法描述於本文中。

「裸抗體」係指未結合至異源部分(例如細胞毒性部分)或放射性標記之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

「天然抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然IgG抗體為約150,000道爾頓之由經二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈構成之雜四聚醣蛋白。自N端至C端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重域或重鏈可變域，繼而為三個恆定域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N端至C端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕域或輕鏈可變域，繼而為恆定輕(CL)域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列歸為稱為 κ 及 λ 之兩種類型中之一者。

術語「藥品說明書」用於指市售治療產品之包裝中慣常包括之說明，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌之資訊及/或關於使用該等治療產品之警告。

相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對參考多肽序列與候選序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將任何保守型取代視為序列一致性之一部分的情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於測定胺基酸序列一致性百分比之目的進行比對可以此項技術內之多種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適於比對序列之參數，包括為在所比較序列之全長上達成最大對準所需之任何演算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2來產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.設計，且原始程式碼已與用戶文件一起在美國版權局(U.S. Copyright Office) (Washington D.C., 20559)存檔，在該版權局其以美國版權登記號TXU510087登記。ALIGN-2程式可自Genentech, Inc., South San Francisco, California公開獲得，或可自原始程式碼編譯。ALIGN-2程式應經編譯以供在UNIX作業系統(包括數位UNIX V4.0D)上使用。所有序列比較參數均由ALIGN-2程式設定且不變。

在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情況下，如下計算既定胺基酸序列A對於、與、或相對於既定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性%(其或者可稱為既定胺基酸序列A具有或包含對於、與、或相對於既定胺基酸序列B之某一胺基酸序列一致性%)：

$$100 \times \text{分數} X/Y$$

其中X為在A與B之程式比對中由序列比對程式ALIGN-2評為一致匹配之胺基酸殘基的數目，且其中Y為B中之胺基酸殘基的總數。應瞭解，在胺基酸序列A之長度不等於胺基酸序列B之長度時，A與B之胺基酸序列一致性%將不等於B與A之胺基酸序列一致性%。除非另外

明確規定，否則本文中所有胺基酸序列一致性%值均使用ALIGN-2電腦程式如前一段中所述而獲得。

術語「醫藥調配物」係指呈允許所含活性成分之生物活性有效之形式且不含對該調配物將投與之個體有不可接受之毒性的其他組分的製劑。

「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外對個體無毒之成分。醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

除非另外指明，否則如本文所用之術語「血球凝集素」係指來自任何流感病毒來源之任何天然血球凝集素。該術語涵蓋「全長」未加工血球凝集素以及在流感病毒或受流感病毒感染之細胞中加工所產生之任何形式的血球凝集素。該術語亦涵蓋天然存在之血球凝集素變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。來自不同A型流感病毒株之例示性血球凝集素蛋白之胺基酸序列顯示於SEQ ID NO:225 (H2來自 A/Japan/305/1957)、226 (H3來自 A/Perth/16/2009)、227 (H5來自 A/Vietnam/1203/2004)、228 (H7來自 A/雞/NSW/1/1997)、229 (H1來自 A/California/07/2009)、230 (H1來自 A/NSW/1933)、231 (H3來自 A/Hong Kong/8/1968)、232 (H7來自 A/Netherlands/219/2003)及233 (A/South Carolina/1918)。

如本文所用之「治療(treatment)」(及其文法變化形式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指試圖改變所治療之個體的自然病程之臨床干預，且可用於預防或在臨床病理學病程期間進行。所需之治療效果包括(但不限於)預防疾病之發生或復發(例如預防A型流感病毒感染之發生或復發)、減輕(例如減少)或減緩症狀、減弱疾病之任何直接或間接病理性後果、降低疾病進展速度、改善或緩和疾病病況及緩解或改良預後。在一些實施例中，本發明抗體用於延遲疾病發展或

減緩疾病進展。

術語「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈中涉及抗體結合於抗原之區域。天然抗體之重鏈及輕鏈之可變域(分別為VH及VL)通常具有類似結構，其中各區域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如Kindt等人*Kuby Immunology*，第6版，W.H. Freeman and Co.，第91頁(2007))。單一VH或VL域可足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的VH或VL域以分別篩檢互補VL或VH域之文庫來進行分離。參見例如Portolano等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

如本文所用之術語「載體」係指能夠使所連接之另一核酸增殖的核酸分子。該術語包括呈自我複製型核酸結構(self-replicating nucleic acid structure)形式之載體以及併入其所引入之宿主細胞之基因組中的載體。某些載體能夠引導其可操作地連接之核酸的表現。該等載體在本文中稱為「表現載體」。

II. 組合物及方法

在一個態樣中，本發明係部分基於抗血球凝集素抗體及其用途。在某些實施例中，提供結合至血球凝集素的抗體。本發明之抗體適用於例如診斷、治療或預防A型流感病毒感染。

A. 例示性抗血球凝集素抗體

在一個態樣中，本發明提供結合至血球凝集素之經分離抗體。在某些實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體結合血球凝集素，結合群1血球凝集素，結合群2血球凝集素，或結合群1與群2血球凝集素。在其他實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體活體外中和A型流感病毒。在其他實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體活體內中和A型流感病毒。在其他實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體減少A型流感

病毒感染，預防A型流感病毒感染，抑制A型流感病毒感染，或治療A型流感病毒感染。在一些實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體預防、抑制或減少在流感病毒膜與所感染細胞內體膜之間血球凝集素介導的融合(因此預防、抑制或減少病毒RNA進入所感染細胞細胞質，因此預防、抑制或減少流感病毒感染之進一步傳播)。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:180之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:182之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:188之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:183之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:189之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:182之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:188之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:184之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:188之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:185之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:188之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:183之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:188之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:183之HVR-L1；(e)包含胺基酸序

列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:190之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:182之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:190之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:186之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:189之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含選自由SEQ ID NO:180及181組成之群的胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自由SEQ ID NO:182、183、184、185及186組成之群的胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自由SEQ ID NO:188、189及190組成之群的胺基酸序列的HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VH HVR序列中之至少一者、至少兩者或所有三者：(a)包含胺基酸序列

SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；及(c)包含選自由SEQ ID NO:180及181組成之群的胺基酸序列的HVR-H3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VL HVR序列中之至少一者、至少兩者或所有三者：(a)包含選自由SEQ ID NO:182、183、184、185及186組成之群的胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(c)包含選自由SEQ ID NO:188、189及190組成之群的胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:180之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:182之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:188之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:183之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:189之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:182之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:188之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:184之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:188之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:185之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:188之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:183之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:188之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:183之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:190之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之

HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:182之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:190之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:178之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:179之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:181之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:186之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:187之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:189之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:111及115組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130及132組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:111及115組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區及含有選自由SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130及132組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:111之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:113之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:117之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序

列SEQ ID NO:111之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:119之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:113之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:122之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:124之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:126之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:128之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:130之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:115之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:132之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:110、114及120組成之群的胺基酸序列之重鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ

ID NO:112、116、118、121、123、125、127、129及131組成之群的胺基酸序列之輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:110、114及120組成之群的胺基酸序列之重鏈及含有選自由SEQ ID NO:112、116、118、121、123、125、127、129及131組成之群的胺基酸序列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:110之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:112之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:116之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:110之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:118之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:112之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:120之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:121之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:123之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:125之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:127之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:129之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:114之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:131之輕鏈。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:191之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:197之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:192之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:197之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:191之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:198之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:191之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序

列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:199之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VH HVR序列中之至少一者、至少兩者或所有三者：(a)包含選自由SEQ ID NO:191及192組成之群的胺基酸序列之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VL HVR序列中之至少一者、至少兩者或所有三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(c)包含選自由SEQ ID NO:197、198及199組成之群的胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:191之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:197之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:192之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:197之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:191之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之

HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:198之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:191之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:193之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:194之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:195之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:196之HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO:199之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:134、138、142、148及234組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:136、140、144、146、150、152及235組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:134、138、142、148及234組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區及含有選自由SEQ ID NO:136、140、144、146、150、152及235組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:134之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:136之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:138之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:140之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:142之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:144之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:138之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:146之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:148之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:150之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:148之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:152之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:148之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:140之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:234之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:235之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:133、137、141及147組成之群的胺基酸序列之重鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:135、139、143、145、149及151組成之群的胺基酸序列之輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:133、137、141及147組成之群的胺基酸序列之重鏈及含有選自由SEQ ID NO:135、139、143、145、149及151組成之群的胺基酸序

列之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:133之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:135之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:137之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:139之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:141之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:143之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:137之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:145之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:147之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:149之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:147之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:151之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:147之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:139之輕鏈。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:200之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:201之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:202之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:203之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:204之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:205之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VH HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:200之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:201之HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:202之HVR-H3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VL HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:203之HVR-L1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:204之HVR-L2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:205之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:200之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:201之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:202之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:203之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:204之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:205之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:154及158組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:156之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:154及158組成之群的胺基酸序列之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:156之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:154之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:156之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:158之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:156之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:153及157組成之群的胺基酸序列之重鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:155之輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有選自由SEQ ID NO:153及157組成之群的胺基酸序列之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:155之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:153之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:155之輕鏈。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:157之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:155之輕鏈。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:206之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:207之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:208之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:209之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:210之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:211之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VH HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:206之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:207之HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:208之HVR-H3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VL HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:209之HVR-L1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:210之HVR-L2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:211之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:206之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:207之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:208之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:209之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID

NO:210之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:211之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:160之重鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:162之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:160之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:162之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:159之重鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:161之輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:159之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:161之輕鏈。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:212之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:213之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:214之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:215之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:216之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:217之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VH HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:212之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:213之HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:214之HVR-H3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VL

HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:215之HVR-L1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:216之HVR-L2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:217之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:212之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:213之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:214之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:215之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:216之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:217之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:164之重鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:166之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:164之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:166之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:163之重鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:165之輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:163之重鏈及含有胺基酸序列SEQ ID NO:165之輕鏈。

在一個態樣中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其包含選自以下之HVR中之至少一者、兩者、三者、四者、五者或六者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:218之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:219之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:220之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:221之HVR-L1；(e)包含胺基酸序

列SEQ ID NO:222之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:223之HVR-L3。

在一個態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VH HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:218之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:219之HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:220之HVR-H3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含選自以下之VL HVR序列中之至少一者、至少兩者或全部三者：(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:221之HVR-L1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:222之HVR-L2；及(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:223之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含(a)包含胺基酸序列SEQ ID NO:218之HVR-H1；(b)包含胺基酸序列SEQ ID NO:219之HVR-H2；(c)包含胺基酸序列SEQ ID NO:220之HVR-H3；(d)包含胺基酸序列SEQ ID NO:221之HVR-L1；(e)包含胺基酸序列SEQ ID NO:222之HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列SEQ ID NO:223之HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:168之重鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:170之輕鏈可變區。

在一個實施例中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:168之重鏈可變區及含有胺基酸序列SEQ ID NO:170之輕鏈可變區。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:167之重鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:169之輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含含有胺基酸序列 SEQ ID NO:167之重鏈及含有胺基酸序列 SEQ ID NO:169之輕鏈。

在以上實施例之任一者中，本發明之抗血球凝集素抗體經人類化。在一個實施例中，抗血球凝集素抗體包含如以上實施例中任一者中之HVR，且進一步包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

在另一態樣中，本發明之抗血球凝集素抗體包含重鏈可變域(VH)序列，其與選自由SEQ ID NO:111、115、134、138、142、148、154、158、160、164、168及234組成之群的胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗血球凝集素抗體保持結合至血球凝集素的能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:111、115、134、138、142、148、154、158、160、164、168或234中，總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生於HVR外部之區域中(亦即FR中)。視情況，抗血球凝集素抗體在SEQ ID NO:111、115、134、138、142、148、154、158、160、164、168或234中包含VH序列，包括彼序列之轉譯後修飾。

在另一態樣中，提供一種抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含輕鏈可變域(VL)，其與選自由SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130、132、136、140、144、146、150、152、156、162、166、170及235組成之群的胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗血球凝集素抗體保持結合至血球凝集素的能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130、132、136、140、144、146、150、152、156、162、166、170或235中，總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生於HVR外部之區域中(亦即FR中)。視情況，抗血球凝集素抗體在SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130、132、136、140、144、146、150、152、156、162、166、170或235中包含VL序列，包括彼序列之轉譯後修飾。

在另一態樣中，提供一種抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含如以上所提供之實施例中之任一者中之VH及如以上所提供之實施例中之任一者中之VL。在一個實施例中，抗體分別在SEQ ID NO:111、115、134、138、142、148、154、158、160、164、168或234及SEQ ID NO:113、117、119、122、124、126、128、130、132、136、140、144、146、150、152、156、162、166、170或235中包含VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

在另一態樣中，本發明提供一種與本文中所提供之抗血球凝集素抗體結合至相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供與抗血球凝集素抗體結合至相同抗原決定基的抗體，其包含SEQ ID NO:111之VH序列及SEQ ID NO:113之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:117之VL序列；SEQ ID NO:111之VH序列及SEQ ID NO:119之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:113之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:122之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:124之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:126之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及

SEQ ID NO:128之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:130之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:132之VL序列；SEQ ID NO:134之VH序列及SEQ ID NO:136之VL序列；SEQ ID NO:138之VH序列及SEQ ID NO:140之VL序列；SEQ ID NO:142之VH序列及SEQ ID NO:144之VL序列；SEQ ID NO:138之VH序列及SEQ ID NO:146之VL序列；SEQ ID NO:148之VH序列及SEQ ID NO:150之VL序列；SEQ ID NO:148之VH序列及SEQ ID NO:152之VL序列；SEQ ID NO:148之VH序列及SEQ ID NO:140之VL序列；SEQ ID NO:234之VH序列及SEQ ID NO:235之VL序列；SEQ ID NO:154之VH序列及SEQ ID NO:156之VL序列；SEQ ID NO:158之VH序列及SEQ ID NO:156之VL序列；SEQ ID NO:160之VH序列及SEQ ID NO:162之VL序列；SEQ ID NO:164之VH序列及SEQ ID NO:166之VL序列；或SEQ ID NO:168之VH序列及SEQ ID NO:170之VL序列。

在本發明之另一態樣中，根據以上實施例中之任一者之抗血球凝集素抗體為單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一實施例中，抗血球凝集素抗體為抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或F(ab')₂片段。在另一實施例中，抗體為全長抗體，例如完整抗體，例如IgG1抗體，或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

在另一態樣中，根據以上實施例中任一者之抗血球凝集素抗體可單獨或以組合形式併有如以下部分1-7中所述之任何特徵。

1. 抗體親和力

在某些實施例中，本文提供之抗體的解離常數(K_d)≤1 μM、≤100 nM、≤10 nM、≤1 nM、≤0.1 nM、≤0.01 nM或≤0.001 nM (例如10⁻⁸ M或10⁻⁸ M以下，例如10⁻⁸ M至10⁻¹³ M，例如10⁻⁹ M至10⁻¹³ M)。

在一個實施例中，藉由放射性標記之抗原結合分析(RIA)量測K_d。在一個實施例中，使用相關抗體之Fab型式及其抗原來進行

RIA。舉例而言，藉由在未經標記抗原滴定系列存在下使Fab與最小濃度之經(^{125}I)標記抗原平衡，接著用經抗Fab抗體塗佈之培養盤捕獲結合抗原來量測Fab對抗原之溶液結合親和力(參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為建立分析條件，用含5 $\mu\text{g/ml}$ 捕獲抗Fab抗體(Cappel Labs)之50 mM碳酸鈉(pH 9.6)將MICROTITER[®]多孔盤(Thermo Scientific)塗佈隔夜，隨後在室溫(約23°C)下用含2%(w/v)牛血清白蛋白之PBS阻斷2至5小時。在非吸附性培養盤(Nunc #269620)中，將100 pM或26 pM [^{125}I]抗原與相關Fab之連續稀釋液混合(例如與Presta等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997))中對抗VEGF抗體Fab-12之評估相一致。接著培育相關Fab隔夜；然而，培育可持續較長時期(例如約65小時)以確保達至平衡。此後，在室溫下將混合物轉移至捕獲板中以進行培育(例如持續一小時)。接著移除溶液且用含0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20[®])之PBS將培養盤洗滌八次。當培養盤已乾燥時，添加150微升/孔之閃爍體(MICROSCINT-20[™]; Packard)，且在TOPCOUNT[™] γ 計數器(Packard)上對培養盤計數十分鐘。選擇提供小於或等於20%最大結合之各Fab的濃度用於競爭性結合分析。

根據另一實施例，使用BIACORE[®]表面電漿共振分析量測Kd。舉例而言，使用BIACORE[®]-2000或BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)的分析係在25°C下使用固著之抗原CM5晶片以約10個響應單元(RU)進行。在一個實施例中，羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片(CM5, BIACORE, Inc.)係根據供應商之說明書用N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基丁二醯亞胺(NHS)活化。用10 mM乙酸鈉(pH 4.8)將抗原稀釋至5 $\mu\text{g/ml}$ (約0.2 μM)，然後以5微升/分鐘之流速注射，以達成偶合蛋白之約10個響應單元(RU)。在注射抗原之後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應基團。關於動力學量測，在25°C下，在含0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20[™])界面活性劑

之PBS (PBST)中以約25 $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流速注射Fab之兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)。使用簡單的一對一朗繆爾結合模型(one-to-one Langmuir binding model) (BIAcore®評估軟體3.2版)，同時藉由擬合締合及解離感測器圖譜來計算締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。以比率 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 之形式計算平衡解離常數(K_d)。參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿共振分析測定之締合速率超過 $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ，則可藉由使用螢光淬滅技術來測定締合速率，該技術量測在25°C下在遞增濃度之抗原存在下PBS (pH 7.2)中之20 nM抗-抗原抗體(Fab形式)之螢光發射強度的增加或減少(激發=295 nm；發射=340 nm，16 nm帶通)，如在分光計(諸如配備停流之分光光度計(Aviv Instruments)或具有攪拌比色管之8000系列SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic))中所量測。

2. 抗體片段

在某些實施例中，本文提供之抗體為抗體片段。抗體片段包括(但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段之評述，參見Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之評述，參見例如Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenberg及Moore編, (Springer-Verlag, New York), 第269-315頁(1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含補救受體結合抗原決定基殘基且具有增加之活體內半衰期之Fab及F(ab')₂片段之論述，參見美國專利第5,869,046號。

雙功能抗體為可為二價或雙特異性之具有兩個抗原結合位點之抗體片段。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

90:6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

單域抗體為包含抗體之所有或一部分重鏈可變域或所有或一部分輕鏈可變域之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。

抗體片段可藉由多種技術製備，包括(但不限於)如本文所述之完整抗體之蛋白水解消化以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生。

3. 嵌合及人類化抗體

在某些實施例中，本文提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類已自親本抗體之類別或子類改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。通常，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中HVR(例如CDR)(或其部分)來源於非人類抗體，且FR(或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將至少包含一部分人類恆定區。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如HVR殘基所來源之抗體)之相應殘基取代例如以恢復或改良抗體特異性或親和力。

人類化抗體及其製備方法評述於例如Almagro及Fransson, *Front.*

Biosci. 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如Riechmann等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)移植)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「再表面化」)；Dall'Acqua等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR改組」)；及Osbourn等人，*Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人，*Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述FR改組之「導引選擇」方法)。

可用於人類化之人類構架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法所選之構架區(參見例如Sims等人*J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區之特定子群之人類抗體之共同序列的構架區(參見例如Carter等人*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人*J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及來源於篩檢FR文庫之構架區(參見例如Baca等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

在某些實施例中，本文提供之抗體為人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知的各種技術或使用本文中所述之技術產生。人類抗體大體上描述於van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001)及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

人類抗體可藉由向轉殖基因動物投與免疫原來製備，該轉殖基因動物已經修飾以回應於抗原激發而產生完整人類抗體或具有人類可

變區之完整抗體。該等動物通常含有置換內源性免疫球蛋白基因座或存在於染色體外或隨機併入動物染色體中之全部或一部分人類免疫球蛋白基因座。在該等轉殖基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常經去活化。關於由轉殖基因動物獲得人類抗體之方法的評述，參見 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號(描述 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利第 5,770,429 號(描述 HUMAB® 技術)；美國專利第 7,041,870 號(描述 K-M MOUSE® 技術)及美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號(描述 VELOCIMOUSE® 技術)。來自由該等動物產生之完整抗體之人類可變區可例如藉由與不同人類恆定區組合來進一步修飾。

人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法來製備。已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株。(參見例如 Kozbor *J. Immunol.*, 133:3001 (1984)；Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第 51-63 頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147:86 (1991))。經由人類 B 細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦描述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 中。其他方法包括例如以下文獻中描述之方法：美國專利第 7,189,826 號(描述自融合瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體)及 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述人類-人類融合瘤)。人類融合瘤技術(三體瘤(Trioma)技術)亦描述於 Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 以及 Vollmers 及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

人類抗體亦可藉由將自來源於人類之噬菌體呈現文庫選擇之 Fv 純系可變域序列分離來產生。該等可變域序列可接著與所要人類恆定域組合。下文描述自抗體文庫選擇人類抗體之技術。

5. 來源於文庫之抗體

本發明抗體可藉由篩檢組合文庫中具有所要活性之抗體來分離。舉例而言，此項技術中已知用於產生噬菌體呈現文庫及篩檢該等文庫中具有所要結合特徵之抗體的多種方法。此等方法評述於例如 Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)中且進一步描述於例如 McCafferty等人, *Nature* 348:552-554; Clackson等人, *Nature* 352:624-628 (1991); Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Marks及 Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 及Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132(2004)中。

在某些噬菌體呈現方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)單獨選殖VH及VL基因之譜系且在噬菌體文庫中隨機重組，該噬菌體文庫可接著如Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994)中所述篩檢抗原結合噬菌體。噬菌體通常以單鏈Fv (scFv)片段或Fab片段形式呈現抗體片段。來自經免疫來源之文庫提供針對免疫原之高親和力抗體而無需構築融合瘤。或者，如Griffiths等人, *EMBO J*, 12:725-734 (1993)所述，可(例如自人類)選殖天然譜系以提供針對廣泛範圍之非自體抗原以及自體抗原之抗體的單一來源而無需任何免疫接種。最後，如Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381-388 (1992)所述，亦可藉由自幹細胞選殖未重排之V基因區段且使用含有隨機序列之PCR引子編碼高度可變之CDR3區且完成活體外重排來以合成方式製造天然文庫。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455

號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段視為本文中之人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

在某些實施例中，本文提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對血球凝集素而另一者係針對其他任何抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至血球凝集素之兩種不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於使細胞毒性劑定位至表現血球凝集素之細胞中。雙特異性抗體可製備成全長抗體或抗體片段。

製備多特異性抗體之技術包括(但不限於)具有不同特異性之兩組免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之重組共表現(參見Milstein及Cuello, *Nature* 305:537 (1983); WO 93/08829及Traunecker等人, *EMBO J.* 10:3655 (1991))、「杵/臼」工程改造(參見例如美國專利第5,731,168號)。多特異性抗體亦可如下製備：藉由工程改造靜電牽引作用，以便製備抗體Fc雜二聚分子(WO 2009/089004A1)；使兩種或兩種以上抗體或片段交聯(參見例如美國專利第4,676,980號及Brennan等人, *Science*, 229:81 (1985))；使用白胺酸拉鏈以產生雙特異性抗體(參見例如Kostelny等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙功能抗體」技術，以便製備雙特異性抗體片段(參見例如Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如Gruber等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如Tutt等人 *J. Immunol.* 147:60 (1991)中所述製備三特異性抗體。

具有三個或三個以上功能性抗原結合位點之經工程改造抗體(包

括「章魚抗體(Octopus antibody)」)亦包括在本文中(參見例如US 2006/0025576A1)。

本文之抗體或片段亦包括包含結合至血球凝集素以及另一不同抗原之抗原結合位點的「雙作用FAb」或「DAF」(參見例如US 2008/0069820)。

7. 抗體變異體

在某些實施例中，涵蓋本文提供之抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物學特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來進行製備。該等修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內進行殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所要特徵，例如抗原結合。

a) 取代、插入及缺失變異體

在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於進行取代突變誘發之相關位點包括HVR及FR。保守性取代展示於表1中「較佳取代」之標題下。更實質性變化提供於表1中「例示性取代」之標題下且如下文關於胺基酸側鏈類別所進一步描述。可將胺基酸取代引入相關抗體中且篩檢具有所要活性(例如保留/改良之抗原結合、降低之免疫原性或改良之ADCC或CDC)的產物。

表1

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala

原始殘基	例示性取代	較佳取代
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正白胺酸	Leu

胺基酸可根據共有側鏈性質進行分組：

(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性：Asp、Glu；

(4)鹼性：His、Lys、Arg；

(5)影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

非保守性取代將需要將此等類別中之一者之成員換成另一類別。

一種類型之取代變異體涉及取代親本抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，經選擇用於進一步研究之所得變異體相對於親本抗體將在某些生物特性方面具有改進(例如改良)(例如增加之親和力、降低之免疫原性)及/或將實質上保留親本抗體之某些生物特性。例示性取代變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術(諸如本文所述之技術)方便地產生。簡言之，使一或多個HVR殘基突變且在噬菌體上呈現變異體抗體並篩檢具有特定生物活性(例如結合親和力)之變異型抗體。

可在HVR中進行改變(例如取代)例如以改良抗體親和力。該等改

變可在HVR「熱點」中進行，HVR熱點亦即由體細胞成熟過程中經歷高頻率突變之密碼子所編碼的殘基(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或接觸抗原之殘基，其中對所得變異體VH或VL進行結合親和力測試。藉由構築並自二級文庫再選擇來進行親和力成熟已描述於例如Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法中之任一者(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之突變誘發)將多樣性引入經選擇用於成熟之可變基因中。接著，形成二級文庫。接著，篩檢文庫以鑑別具有所要親和力之任何抗體變異體。引入多樣性之另一方法涉及HVR引導之方法，其中使若干HVR殘基(例如一次4-6個殘基)經隨機化。參與抗原結合之HVR殘基可特定言之例如使用丙胺酸掃描突變誘發或模型化來鑑別。尤其常以CDR-H3及CDR-L3為目標。

在某些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一或多個HVR內，只要該等改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在HVR中進行不實質上降低結合親和力之保守性改變(例如如本文所提供之保守性取代)。該等改變可例如位於HVR中之抗原接觸殘基外部。在以上提供之變異型VH及VL序列之某些實施例中，各HVR未改變或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

一種適用於鑑別可作為突變誘發目標的抗體殘基或區域之方法如Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述稱作「丙胺酸掃描突變誘發」。在此方法中，鑑別殘基或目標殘基群(例如帶電殘基，諸如arg、asp、his、lys及glu)且用中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換來確定抗體與抗原之相互作用是否受影響。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。或者或另外，使用抗原-抗體複合物之晶體結構來鑑別抗體與抗原之間的接觸

點。該等接觸殘基及鄰近殘基可作為取代候選物之目標或排除在取代候選物之外。可篩檢變異體以確定其是否含有所要特性。

胺基酸序列插入包括長度介於一個殘基至含有一百個或更多殘基之多肽之胺基末端及/或羧基末端融合以及具有單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之N端或C端與酶(例如，對於ADEPT而言)或可增加抗體之血清半衰期之多肽的融合。

b) 糖基化變異體

在某些實施例中，改變本文提供之抗體以增加或減小抗體糖基化之程度。在抗體上添加糖基化位點或使抗體缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以便形成或移除一或多個糖基化位點來方便地達成。

在抗體包含Fc區時，可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含分支鏈雙觸角寡醣，其通常藉由N-鍵聯連接至Fc區之CH₂域的Asn297。參見例如Wright等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸以及連接至雙觸寡醣結構之「主幹」中之GlcNAc的海藻糖。在一些實施例中，可對本發明抗體中之寡醣進行修飾以形成具有某些改良特性之抗體變異體。

在一個實施例中，提供具有缺乏連接(直接或間接)至Fc區之海藻糖的碳水化合物結構的抗體變異體。舉例而言，該抗體中海藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。舉例而言，如WO 2008/077546中所述，如藉由MALDI-TOF質譜所量測，藉由計算相對於連接至Asn 297之所有糖結構(例如複合、混合及高甘露糖結構)之總和在糖鏈內Asn297處海藻糖之平均量來確定海藻糖之量。Asn297係指大致位於Fc區中位置297 (Fc區殘基之Eu編號)處之天冬醯胺殘基；然而，歸因於抗體中之微小序列變化，Asn297亦可位於位置

297之上游或下游約 ± 3 個胺基酸處，亦即在位置294與300之間。該等海藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。關於「去海藻糖基化」或「海藻糖缺失」抗體變異體之出版物的實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人 *Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004)。能夠產生去海藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1號(Presta, L.)；及WO 2004/056312 A1 (Adams等人，尤其在實例11))及基因剔除細胞株，諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因(*FUT8*)剔除之CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人, *Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

進一步提供具有對分寡醣之抗體變異體，例如其中連接至抗體之Fc區的雙觸角寡醣由GlcNAc對分。該等抗體變異體可具有降低之海藻糖基化及/或改良之ADCC功能。該等抗體變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第6,602,684號(Umana等人)；及US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供寡醣中至少一個半乳糖殘基連接至Fc區之抗體變異體。該等抗體變異體可具有改良之CDC功能。該等抗體變異體描述於例如WO 1997/30087 (Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

c) Fc區變異體

在某些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入本文提供之抗體的Fc區中，從而產生Fc區變異體。Fc區變異體可包含在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如取代)之人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)。

在某些實施例中，本發明涵蓋具有一些而非所有效應功能之抗體變異體，此使得抗體變異體成為合乎以下應用需要之候選物：在該等應用中，活體內抗體半衰期為重要的，而某些效應功能(諸如補體及ADCC)為不必要或有害的。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以確認CDC及/或ADCC活性之降低/衰竭。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析，以確保抗體缺乏FcγR結合能力(從而可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。介導ADCC之初級細胞(NK細胞)僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現概述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第464頁之表3中。評估相關分子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)及Hellstrom, I.等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如用於流動式細胞測量術之ACTITM非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI))。適用於該等分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及天然殺手(NK)細胞。或者或另外，可活體內(例如在動物模型(諸如Clynes等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示之彼動物模型)中)評估相關分子之ADCC活性。亦可進行C1q結合分析以確認抗體不能結合

C1q 且因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中之 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可進行 CDC 分析(參見例如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S. 等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 及 M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法進行 FcRn 結合及活體內清除/半衰期測定(參見例如 Petkova, S.B. 等人, *Intl. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

效應功能降低之抗體包括 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一或多者具有取代的抗體(美國專利第 6,737,056 號)。該等 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩者或兩者以上處具有取代之 Fc 突變體，包括殘基 265 及 297 取代為丙胺酸之所謂的「DANA」Fc 突變體(美國專利第 7,332,581 號)。

與 FcR 之結合得到改良或減弱之某些抗體變異體已有描述。(參見例如美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312，及 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001))。

在某些實施例中，抗體變異體包含具有改良 ADCC 之一或多個胺基酸取代(例如 Fc 區之位置 298、333 及/或 334 (殘基之 EU 編號)處之取代)的 Fc 區。

在一些實施例中，改變係在引起 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)改變(亦即改良或減弱)的 Fc 區域中進行，如例如以下文獻中所述：美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164:4178-4184 (2000)。

在 US2005/0014934A1 (Hinton 等人)中描述半衰期增加且與新生兒 Fc 受體(FcRn)之結合得到改良的抗體，其負責將母體 IgG 轉移至胎兒中(Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))。彼等抗體包含具有一或多個改良 Fc 區與 FcRn 之結合

的取代之Fc區。該等Fc變異體包括在以下Fc區殘基中之一或多者處具有取代之Fc變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

關於Fc區變異體之其他實例，亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO 94/29351。

d) 半胱胺酸工程改造之抗體變異體

在某些實施例中，可能需要形成半胱胺酸工程改造之抗體(例如「**●** 硫基MAb (thioMAb)」)，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代之殘基存在於抗體之可達位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，從而使反應性硫醇基定位於抗體之可達位點處且可用於使抗體結合至其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)，以形成如本文中進一步描述之免疫結合物。在某些實施例中，以下殘基中之任一者或多者可經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)；重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。半胱胺酸工程改造之抗體可如例如美國專利第7,521,541號中所述來產生。**●**

e) 抗體衍生物

在某些實施例中，本文提供之抗體可進一步經修飾以含有此項技術中已知且易於獲得之其他非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括(但不限於)水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚-1,3-二氧雜環戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及葡聚糖或聚(N-乙烯吡咯啉酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、

聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因其於水中之穩定性而可在製造時具有優點。聚合物可具有任何分子量，且可為分支鏈或未分支鏈的。連接至抗體之聚合物數目可變化，且若連接一個以上的聚合物，則該等聚合物可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化之聚合物的數目及/或類型可基於包括(但不限於)以下之考慮因素來確定：欲改良抗體之特定特性或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下之療法等。

在另一實施例中，提供抗體與可藉由暴露於輻射來選擇性加熱之非蛋白質部分的結合物。在一個實施例中，非蛋白質部分為碳奈米管(Kam等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，且包括(但不限於)不損傷普通細胞但將非蛋白質部分加熱至可殺死抗體-非蛋白質部分近側之細胞的溫度的波長。

B. 重組方法及組合物

可使用例如如美國專利第4,816,567號中所述之重組方法及組合物來產生抗體。在一個實施例中，提供編碼本文所述之抗血球凝集素抗體之經分離核酸。該核酸可編碼包含抗體之VL的胺基酸序列及/或包含抗體之VH的胺基酸序列(例如抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一實施例中，提供包含該核酸之一或多種載體(例如表現載體)。在另一實施例中，提供包含該核酸之宿主細胞。在一個此種實施例中，宿主細胞包含(例如已經以下載體轉型)：(1)包含一核酸之載體，該核酸編碼包含抗體之VL的胺基酸序列及包含抗體之VH的胺基酸序列，或(2)包含編碼包含抗體之VL的胺基酸序列之核酸的第一載體及包含編碼包含抗體之VH的胺基酸序列之核酸的第二載體。在一個實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴細胞(例如Y0、NS0、Sp20細胞)。在一實施例中，提供一種製備抗血球凝集素抗體之方法，其中該方法包含在適於表現該抗體之條件下培養如上文

所提供之包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞，且視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)中回收該抗體。

為重組產生抗血球凝集素抗體，分離編碼例如如上文所述之抗體的核酸且插入一或多個載體中以便在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。該核酸可使用習知程序(例如藉由使用能夠特異性結合至編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)容易地分離及定序。

適用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。舉例而言，抗體可於細菌中產生，尤其在不需要糖基化及Fc效應功能時。關於在細菌中表現抗體片段及多肽，參見例如美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號。(亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254頁，其描述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。在表現之後，可將抗體自細菌細胞漿(cell paste)中分離於可溶性部分中且可進一步純化。

除原核生物外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物亦適於編碼抗體之載體的選殖或表現宿主，包括糖基化路徑已經「人類化」，從而使得所產生之抗體具有部分或完全人類糖基化型態的真菌及酵母菌株。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)及Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

適於表現糖基化抗體之宿主細胞亦衍生自多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已識別出可與昆蟲細胞聯合使用且尤其用於轉染草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞之許多桿狀病毒株。

植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號(描述用於在轉殖基因植物中產生抗體之PLANTIBODIES™技術)。

脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可為適用的。適用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為藉由SV40轉型之猴腎CV1細胞株；人類胚胎腎細胞株(293或293細胞，如例如Graham等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所述)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠足細胞(TM4細胞，如例如Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所述)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；布法羅大鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562)；TRI細胞，如例如Mather等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所述；MRC 5細胞；及FS4細胞。其他適用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR⁻ CHO細胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如Y0、NS0及Sp2/0。關於適於產生抗體之某些哺乳動物宿主細胞株的評述，參見例如Yazaki及Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第255-268頁(2003)。

C. 分析

本文提供之抗血球凝集素抗體可藉由此項技術中已知之各種分析進行鑑別、篩檢或關於其物理/化學特性及/或生物活性進行表徵。

1. 結合分析及其他分析

在一個態樣中，例如藉由已知方法(諸如ELISA、西方墨點法(Western blot)等)測試本發明抗體之抗原結合活性。

在另一態樣中，可使用競爭分析來鑑別與本文所述之任何抗血球凝集素抗體競爭結合血球凝集素的抗體。在某些實施例中，該競爭抗體結合至與本文所述之抗血球凝集素抗體(例如包含SEQ ID NO:111之VH序列及SEQ ID NO:113之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及

SEQ ID NO:117之VL序列；SEQ ID NO:111之VH序列及SEQ ID NO:119之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:113之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:122之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:124之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:126之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:128之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:130之VL序列；SEQ ID NO:115之VH序列及SEQ ID NO:132之VL序列；SEQ ID NO:134之VH序列及SEQ ID NO:136之VL序列；SEQ ID NO:138之VH序列及SEQ ID NO:140之VL序列；SEQ ID NO:142之VH序列及SEQ ID NO:144之VL序列；SEQ ID NO:138之VH序列及SEQ ID NO:146之VL序列；SEQ ID NO:148之VH序列及SEQ ID NO:150之VL序列；SEQ ID NO:148之VH序列及SEQ ID NO:152之VL序列；SEQ ID NO:148之VH序列及SEQ ID NO:140之VL序列；SEQ ID NO:234之VH序列及SEQ ID NO:235之VL序列；SEQ ID NO:154之VH序列及SEQ ID NO:156之VL序列；SEQ ID NO:158之VH序列及SEQ ID NO:156之VL序列；SEQ ID NO:160之VH序列及SEQ ID NO:162之VL序列；SEQ ID NO:164之VH序列及SEQ ID NO:166之VL序列；或SEQ ID NO:168之VH序列及SEQ ID NO:170之VL序列的抗血球凝集素抗體)所結合相同的抗原決定基(例如線性或構形抗原決定基)。用於對抗體所結合之抗原決定基進行定位的詳細例示性方法提供於Morris (1996)「Epitope Mapping Protocols,」 *Methods in Molecular Biology* 第66卷(Humana Press, Totowa, NJ)中。

在例示性競爭分析中，將固著之血球凝集素在一溶液中培育，該溶液包含結合至血球凝集素之第一標記抗體及針對與第一抗體競爭結合至血球凝集素之能力受測試的第二未標記抗體。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照，將固著之血球凝集素在包含第一標記

抗體但不包含第二未標記抗體的溶液中培育。在容許第一抗體結合至血球凝集素的條件下培育後，移除過量的未結合抗體，且量測與固著之血球凝集素締合之標記的量。若相對於對照樣品測試樣品中與固著之血球凝集素締合之標記的量實質上減少，則此表明第二抗體與第一抗體競爭結合至血球凝集素。參見Harlow及Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第14章 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

2. 活性分析

在一個態樣中，提供用於鑑別具有生物活性之抗血球凝集素抗體及其片段的分析。生物活性可包括例如特異性結合至A型流感病毒血球凝集素、中和A型流感病毒等。亦提供活體內及/或活體外具有該生物活性之抗體及包含抗體或其片段之組合物。

在某些實施例中，測試本發明抗體之該生物活性。關於該等分析之例示性描述，參見實例4、5、6、7、8、9、10及13。

D. 免疫結合物

本發明亦提供包含結合至一或多種細胞毒性劑之本文之抗血球凝集素抗體的免疫結合物，該一或多種細胞毒性劑諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素；細菌、真菌、植物或動物來源之酶促活性毒素；或其片段)、或放射性同位素。

在一個實施例中，免疫結合物為抗體-藥物結合物(ADC)，其中抗體結合至一或多種藥物，包括(但不限於)美登素類(maytansinoid) (參見美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；奧瑞他汀(auristatin)，諸如單甲基奧瑞他汀藥物部分DE及DF (MMAE及MMAF) (參見美國專利第5,635,483號及第5,780,588號及第7,498,298號)；海兔毒素(dolastatin)；卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物(參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、

第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號；Hinman等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及Lode等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蔥環黴素，諸如道諾黴素或小紅莓(參見Kratz等人, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov等人, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King等人, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第6,630,579號)；甲胺喋呤、長春地辛(vindesine)、紫杉烷，諸如多西他賽(docetaxel)、帕利他賽((paclitaxel)、拉羅他賽(larotaxel)、替司他賽(tesetaxel)及奧他賽(ortataxel)；新月毒素(trichothecene)；及CC1065。

在另一實施例中，免疫結合物所包含之如本文所述之抗體結合至酶促活性毒素或其片段，包括(但不限於)白喉(diphtheria) A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素(exotoxin) A鏈(來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒素(ricin) A鏈、相思子毒素(abrin) A鏈、莫迪素(modeccin) A鏈、 α 帶麴菌素(alpha-sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、康乃馨(dianthin)蛋白、洋商陸(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(croton)、肥皂草(*saponaaria officinalis*)抑制劑、白樹素(gelonin)、有絲分裂素(mitogellin)、侷限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)及黴菌毒素(tricothecene)。

在另一實施例中，免疫結合物所包含之如本文所述之抗體結合至放射性原子以形成放射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、

Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及Lu之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍攝影研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123 ，或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，mri)之自旋標記，諸如再次碘-123、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白質偶合劑來製備，該等偶合劑諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、亞胺基酯之雙官能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺基酯)、醛(諸如戊二醛)、雙迭氮基化合物(諸如雙(對迭氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙-(對二重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒素免疫毒素可如 Vitetta 等人, *Science*, 238:1098 (1987)中所述來製備。碳14標記之1-異硫氰基苯甲基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸結合至抗體之例示性螯合劑。參見WO94/11026。連接子可為促進細胞中細胞毒性藥物釋放之「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定性連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定性連接子、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子(Chari等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。

本文之免疫結合物或ADC明確涵蓋(但不限於)用包括(但不限於)以下市售(例如購自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)交聯試劑製備的該等結合物：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺酸基-EMCS、磺酸基-GMBS、磺酸基-KMUS、磺酸基-

MBS、磺酸基-SIAB、磺酸基-SMCC及磺酸基-SMPB及SVSB（丁二醯亞胺基-(4-乙炔基磺)苯甲酸酯）。

E. 用於診斷及偵測之方法及組合物

在某些實施例中，本文中提供之抗血球凝集素抗體中之任一者均適用於偵測生物樣品中血球凝集素或A型流感病毒之存在。如本文所用之術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。在某些實施例中，生物樣品包含細胞或組織(諸如肺、上呼吸道、鼻腔、血液、痰)或包含藉由鼻或喉拭子所得之生物樣品。

在一個實施例中，提供一種用於診斷或偵測方法中之抗血球凝集素抗體。在另一態樣中，提供一種偵測生物樣品中血球凝集素或A型流感病毒之存在的方法。在某些實施例中，方法包含使生物樣品與如本文所述之抗血球凝集素抗體在容許抗血球凝集素抗體結合至血球凝集素的條件下接觸，且偵測抗血球凝集素抗體與血球凝集素之間是否形成複合物。該方法可為活體外或活體內方法。在一個實施例中，抗血球凝集素抗體用於選擇適合以抗血球凝集素抗體治療之個體，例如其中血球凝集素為用於選擇患者之生物標誌物。

可使用本發明抗體診斷之例示性病症包括A型流感病毒感染，包括兒童、嬰兒、成人及老年人之A型流感病毒感染。

在某些實施例中，提供經標記之抗血球凝集素抗體。標記包括(但不限於)直接偵測之標記或部分(諸如螢光標記、發色標記、電子緻密標記、化學發光標記及放射性標記)、以及例如經由酶促反應或分子相互作用間接偵測之部分(諸如酶或配體)。例示性標記包括(但不限於)放射性同位素³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H及¹³¹I；螢光團，諸如稀土螯合物或螢光素及其衍生物；若丹明(rhodamine)及其衍生物；丹醯基；繖酮(umbelliferone)；螢光素酶(luciferase)，例如螢火蟲螢光素酶及細菌螢光素酶(美國專利第4,737,456號)；螢光素；2,3-二氫酞嗪二酮；辣

根過氧化酶(HRP)；鹼性磷酸酶； β -半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣氧化酶，例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，諸如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶；以及採用過氧化氫來氧化染料前驅物之酶，諸如HRP、乳過氧化酶或微過氧化酶；生物素/抗生物素蛋白；自旋標記；噬菌體標記；穩定自由基及其類似物。

F. 醫藥調配物

如本文所述之抗血球凝集素抗體之醫藥調配物係藉由將具有所要純度之該抗體與一或多種視情況選用之醫藥學上可接受之載劑(*Remington's Pharmaceutical Sciences*第16版，Osol, A.編(1980))混合而製備成凍乾調配物或水溶液形式。醫藥學上可接受之載劑在所用劑量及濃度下對接受者通常無毒，且包括(但不限於)：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯二甲烴銨；苄索氯銨；苯酚；丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質性藥物分散劑，諸如可溶性中性活性玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20玻尿酸酶醣蛋白，諸如rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International,

Inc.)。某些例示性sHASEGP及使用方法(包括rHuPH20)描述於美國專利申請公開案2005/0260186及2006/0104968中。在一個態樣中，sHASEGP與一或多種其他葡萄糖胺聚糖酶(諸如硫酸軟骨素酶)組合。

例示性凍乾抗體調配物描述於美國專利第6,267,958號中。水性抗體調配物包括美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中所述之抗體調配物，後者調配物包括組胺酸乙酸鹽緩衝液。

本文之調配物亦可含有一種以上為所治療之特定適應症所必需的活性成分，較佳為具有不會對彼此產生不利影響之補充性活性的活性成分。舉例而言，可能需要進一步提供神經胺糖酸苷酶抑制劑、抗血球凝集素抗體、抗M2抗體等。該等活性成分適當地以對預定目標有效之量組合存在。

可將活性成分裹入例如分別在膠狀藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米囊)中或巨乳液中藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微囊中，例如羥甲基纖維素或明膠微囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微囊。該等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編(1980)中。

可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物的半透性基質，該等基質呈成形物品(例如薄膜或微膠囊)之形式。

欲用於活體內投藥之調配物通常無菌。容易例如藉由經無菌濾膜過濾實現滅菌。

G. 治療方法及組合物

本文提供之抗血球凝集素抗體中之任一者均可用於治療方法中。

在一個態樣中，提供一種用作藥劑之抗血球凝集素抗體。在其他態樣中，提供一種用於治療、預防或抑制A型流感病毒感染之抗血

球凝集素抗體。在某些實施例中，提供一種用於治療方法中之抗血球凝集素抗體。在某些實施例中，本發明提供一種用於治療患有A型流感病毒感染之個體之方法中的抗血球凝集素抗體，該方法包含向該個體投與有效量之抗血球凝集素抗體。在一個此種實施例中，該方法進一步包含向該個體投與有效量之至少一種例如如下文所述之其他治療劑。在其他實施例中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其用於預防、抑制或減少在A型流感病毒病毒膜與所感染細胞內體膜之間血球凝集素介導之融合，從而防止病毒RNA進入所感染細胞細胞質且防止感染進一步蔓延。在某些實施例中，本發明提供一種抗血球凝集素抗體，其用於預防、抑制或治療個體之A型流感病毒感染的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之抗血球凝集素抗體以預防、抑制或治療A型流感病毒感染。根據上述實施例中任一者之「個體」較佳為人類。

在另一態樣中，本發明提供抗血球凝集素抗體在製造或製備藥劑中之用途。在一個實施例中，藥劑係用於治療A型流感病毒感染。在另一實施例中，藥劑係用於治療A型流感病毒感染之方法中，該方法包含向患有A型流感病毒感染之個體投與有效量之藥劑。在一個此種實施例中，該方法進一步包含向該個體投與有效量之至少一種例如如下文所述之其他治療劑。在另一實施例中，藥劑係用於預防、抑制或減少在A型流感病毒病毒膜與所感染細胞內體膜之間血球凝集素介導的融合，從而防止病毒RNA進入所感染細胞細胞質且防止感染進一步蔓延。在另一實施例中，藥劑係用於預防、抑制或治療個體之A型流感病毒感染的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之藥劑以預防、抑制或減少A型流感病毒感染。根據上述實施例中任一者之「個體」均可為人類。

在另一態樣中，本發明提供一種治療A型流感病毒感染的方法。

在一個實施例中，方法包含向患有該A型流感病毒感染之個體投與有效量之抗血球凝集素抗體。在一個此種實施例中，方法進一步包含向該個體投與有效量之至少一種如本文所述之其他治療劑。根據上述實施例中任一者之「個體」均可為人類。

本發明提供有效抑制、預防或治療個體(例如個體或患者)之A型流感病毒感染的抗血球凝集素抗體。在一些態樣中，本發明之抗血球凝集素抗體有效地預防性治療個體，以防止A型流感病毒感染個體。

在一些態樣中，適合以本發明抗血球凝集素抗體治療的個體為患有或懷疑患有A型流感病毒感染的個體。在一些實施例中，該等個體包括嬰兒、兒童、成人及老年人。在一些實施例中，個體因A型流感病毒感染而住院治療。在其他實施例中，患有A型流感病毒感染之個體患有一或多種共病，諸如免疫缺乏、妊娠、肺病、心臟病、腎病或共感染(例如細菌感染或病毒感染，諸如細菌或病毒性肺炎)。

在一些態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療個體降低A型流感病毒感染嚴重程度、縮短A型流感病毒感染時間或降低A型流感病毒感染性。在其他態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療A型流感病毒感染提供其他益處，包括縮短住院時間、減少或免除使用加護病房(intensive care unit, ICU)的需要、減少或免除輔助或機械通風的需要、減少或免除使用補充氧的需要及降低死亡率。在一些態樣中，住院時間縮短1天、2天、3天、4天、5天或5天以上。在一些態樣中，對使用加護病房之需要減少1天、2天、3天、4天、5天或5天以上。在一些態樣中，對輔助或機械通風之需要減少1天、2天、3天、4天、5天或5天以上。在一些態樣中，對補充氧之需要減少1天、2天、3天、4天、5天或5天以上。在一些態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療個體減輕A型流感病毒感染疾病症狀，諸如發燒、鼻炎、寒戰、喉嚨痛、肌肉疼痛、身體疼痛、頭痛、咳嗽、鼻充血、虛弱或疲

勞、眼發炎或流淚及全身性不適。

在一些態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療個體縮短呼吸功能正常化的時間，諸如縮短呼吸速率正常化的時間，或縮短氧飽和度正常化的時間。在一些態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療個體縮短如24小時期間不投與補充氧情況下所量測之恢復至正常氧飽和度(例如達至約92%或大於92%之氧飽和度)的時間。在其他態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療個體縮短生命徵象(諸如心跳速率、血壓、呼吸速率及體溫)正常化的時間。

在一些態樣中，用本發明之抗血球凝集素抗體治療個體改良病毒學終點，諸如流感病毒效價。病毒效價可藉由熟習此項技術者已知的各種方式來量測，諸如藉由例如qPCR或組織培養感染劑量(TCID₅₀)所量測之曲線下病毒面積(AUC)。在一些態樣中，治療使得如藉由qPCR或TCID₅₀所量測之病毒AUC降低大於或等於50%。

在本發明之多個態樣中，本文提供之抗血球凝集素抗體當在症狀發作(例如疾病發作)後約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約60小時、約72小時、約84小時及約96小時投與時，有效治療A型流感病毒感染。在其他態樣中，本文提供之抗血球凝集素抗體當在症狀發作後約24小時與48小時之間(例如個體已呈現症狀24小時與48小時之間)投與時，在症狀發作後約48小時與72小時之間投與時，或在症狀發作後約72小時與96小時之間投與時，有效治療A型流感病毒感染。在本發明之某些實施例中，本發明之抗血球凝集素抗體有效治療或減輕A型流感病毒感染且使現行照護標準(例如奧司他韋)之治療窗延長超過症狀發作後48小時。

在另一態樣中，本發明提供包含本文所提供之抗血球凝集素抗體中之任一者的醫藥調配物，其例如用於上述治療方法中之任一者中。在一個實施例中，醫藥調配物包含本文提供之抗血球凝集素抗體

中之任一者及醫藥學上可接受之載劑。在另一實施例中，醫藥調配物包含本文提供之抗血球凝集素抗體中之任一者及至少一種例如如下文所述之其他治療劑。

本發明抗體可單獨或與其他藥劑組合用於療法中。舉例而言，本發明抗體可與至少一種其他治療劑共同投藥。在某些實施例中，另一治療劑為神經胺糖酸苷酶抑制劑(例如紮那米韋、奧司他韋磷酸鹽、三環癸胺、龜剛胺(rimantadine))、抗M2抗體、抗血球凝集素抗體等。在一些態樣中，與用單獨藥劑治療相比，用本發明之抗血球凝集素抗體與神經胺糖酸苷酶抑制劑共投與治療患有A型流感病毒感染之個體提供協同治療作用。

上文提及之該等組合療法涵蓋組合投與(其中同一或各別調配物中包括兩種或兩種以上治療劑)及各別投與，在此情況下，投與本發明之抗體可在投與其他治療劑之前、同時及/或之後進行。在一個實施例中，投與抗血球凝集素抗體及投與另一治療劑係在距離彼此約一個月內；或約一週、兩週或三週內；約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內；或約一小時、兩小時、三小時、四小時、五小時、六小時、八小時、十小時、十二小時、十六小時、二十小時或二十四小時內進行。

本發明抗體(及任何其他治療劑)可藉由任何適合方式投與，包括非經腸、肺內及鼻內投藥，且必要時對於局部治療，包括病灶內投藥。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投藥。部分視投藥為短期或長期而定，可藉由任何適當途徑(例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射)給藥。本文涵蓋多種給藥時程，包括(但不限於)在多個時間點單次或多次投藥、快速投藥及脈衝輸注。

本發明之抗體將以符合良好醫療實踐之方式加以調配、給藥及投與。在此情形下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定

哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之起因、藥劑之傳遞部位、投藥方法、投藥時程及從業醫生已知之其他因素。抗體無需但視情況可與一或多種當前用於預防或治療所述病症之藥劑一起調配。該等其他藥劑之有效量視調配物中存在之抗體的量、病症或治療之類型以及上文所論述之其他因素而定。此等藥劑通常以與本文所述相同之劑量且以本文所述之投藥途徑使用，或以本文所述劑量之約1%至99%使用，或以任意劑量且憑經驗/臨床上確定為適當的任何途徑使用。

為預防或治療疾病，本發明抗體之適當劑量(當單獨或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將視所治療疾病之類型、抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、是否出於預防或治療目的投與抗體、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷而定。抗體適於一次性或經一系列治療向患者投與。視疾病之類型及嚴重程度而定，不論例如藉由一或多次各別投與或連續輸注來投與，約1 $\mu\text{g/kg}$ 至約45 mg/kg (例如約1.0 mg/kg 至約15 mg/kg)抗體均可為向患者投與之初始候選劑量。視上文所提及之因素而定，一種典型日劑量可在約1 $\mu\text{g/kg}$ 至100 mg/kg 或大於100 mg/kg 之範圍內。對於歷時若干天或更久之重複投藥，視病狀而定，通常可持續治療直至出現疾病症狀之所要抑制為止。抗體之例示性劑量將在約1.0 mg/kg 至約45 mg/kg ，約1.0 mg/kg 至約30 mg/kg ，約1.0 mg/kg 至約15 mg/kg ，約1.0 mg/kg 至約10 mg/kg ，或約1.0 mg/kg 至約5 mg/kg 範圍內。因此，可向患者投與約1.0 mg/kg 、2.5 mg/kg 、5.0 mg/kg 、10 mg/kg 、15 mg/kg 、30 mg/kg 或45 mg/kg (或其任何組合)中之一或多種劑量。此類劑量可間歇投與，例如每天、每隔一天、每隔兩天等。可投與初始較高負荷劑量，繼之以一或多種較低劑量。亦可以固定劑量給藥，例如200 mg 、400 mg 、600 mg 、800 mg 、1000 mg 、1200 mg 、1400 mg 、1500 mg 、1600 mg 、1800 mg 、2000 mg 、2200 mg 、2400 mg 、2500 mg 、2600 mg 、

2800 mg、3000 mg、3200 mg、3400 mg、3600 mg等。此療法之進度容易藉由習知技術及分析來監測。

應瞭解，替代抗血球凝集素抗體或除其以外，上述調配物或治療方法中之任一者可使用本發明之免疫結合物來進行。

H. 製品

在本發明之另一態樣中，提供一種含有適用於治療、預防及/或診斷上述病症之物質的製品。該製品包含容器及位於該容器上或該容器隨附之標籤或藥品說明書。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器容納單獨的或與有效治療、預防及/或診斷病狀之另一組合物組合之組合物，且可具有無菌存取口(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為本發明之抗體。標記或藥品說明書指示組合物用於治療所選病狀。此外，該製品可包含(a)內含組合物的第一容器，其中該組合物包含本發明之抗體；及(b)內含組合物的第二容器，其中該組合物包含另一種細胞毒性劑或另外治療劑。本發明之此實施例中之製品可進一步包含指示組合物可用於治療特定病狀之藥品說明書。或者或另外，該製品可進一步包含含有醫藥學上可接受之緩衝液(諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林葛爾氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液)的第二(或第三)容器。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言所需之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

應瞭解，代替抗血球凝集素抗體或除其之外，上述製品中之任一者可包括本發明之免疫結合物。

III. 實例

以下為本發明方法及組合物之實例。應瞭解，鑒於上文提供之一般描述，可實踐各種其他實施例。

實例1. 藉由噬菌體呈現來鑑別抗血球凝集素抗體

自經流感病毒接種之人類供者建構噬菌體文庫

使用噬菌體呈現文庫如下鑑別針對A型流感病毒血球凝集素之抗體，該文庫由自季節性流感病毒疫苗接種之人類供體分離之外周血單核細胞(PBMC)建構而成。

自太平洋血液中心(Blood Centers of the Pacific) (San Francisco, CA)獲得來自正常人類供體之白血球層(leukopac)，該等供體在其獻血前7天接受季節性流感疫苗Fluvirin® (Novartis，批號#111796P1)。使用標準方法自白血球層中分離PBMC。藉由FACS分選PBMC中之CD19⁺/CD20⁻漿母細胞。使用RNeasy純化套組(Qiagen, USA)自所分選之CD19⁺/CD20⁻漿母細胞中萃取RNA且使用SuperScript® III反轉錄酶(Invitrogen, USA)藉由反轉錄作用自經分離之RNA中產生cDNA。使用以下反向及正向DNA引子混合物自cDNA對人類可變重鏈(VH)、可變κ(VK)及可變輕鏈(VL)基因進行PCR擴增。

VH反向引子

BssHII.HuVH1: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTC (SEQ ID NO: 1)
 BssHII.HuVH2: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGRTACCTTGAAGGAGTC (SEQ ID NO: 2)
 BssHII.HuVH3.1: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTC (SEQ ID NO: 3)
 BssHII.HuVH3.2: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTC (SEQ ID NO: 4)
 BssHII.HuVH3.3: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAAGTGCAGCTGGTGGAGTC (SEQ ID NO: 5)
 BssHII.HuVH4.1: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTC (SEQ ID NO: 6)
 BssHII.HuVH4.2: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGCTGCAGCTGCAGGAGTC (SEQ ID NO: 7)
 BssHII.HuVH5: ATCGTTTCATAAGCGCGCGARGTGCAGCTGGTGCAGTC (SEQ ID NO: 8)
 BssHII.HuVH6: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTACAGCTGCAGCAGTC (SEQ ID NO: 9)
 BssHII.HuVH7: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGCAATC (SEQ ID NO: 10)
 BssHII.HuVH1.A: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTCCAGCTTGTGCAGTC (SEQ ID NO: 11)
 BssHII.HuVH1.B: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTTCAGCTGGTGCAGTC (SEQ ID NO: 12)
 BssHII.HuVH1.C: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTCCAGCTGGTACAGTC (SEQ ID NO: 13)
 BssHII.HuVH1.D: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGATGCAGCTGGTGCAGTC (SEQ ID NO: 14)
 BssHII.HuVH1.E: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAAATCCAGCTGGTGCAGTC (SEQ ID NO: 15)
 BssHII.HuVH1.F: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTC (SEQ ID NO: 16)

BssHII.HuVH3.A: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTC (SEQ ID NO: 17)
 BssHII.HuVH3.B: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAC (SEQ ID NO: 18)
 BssHII.HuVH4.A: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTACAGCAGTG (SEQ ID NO: 19)

VH正向引子

NheI.JH 2: GACATTCTACGAGCTAGCTGAGGAGACAGTGACCAGGGT (SEQ ID NO: 20)
NheI.JH1/4/5: GACATTCTACGAGCTAGCTGAGGAGACGGTGACCAGGGT (SEQ ID NO: 21)
NheI.JH3: GACATTCTACGAGCTAGCTGAAGAGACGGTGACCATTGTC (SEQ ID NO: 22)
NheI.JH6: GACATTCTACGAGCTAGCTGAGGAGACGGTGACCGTGG (SEQ ID NO: 23)

VK反向引子

NheI.OL.HuVK 1:
TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
GACATCCAGWTGACCCAGTC (SEQ ID NO: 24)

NheI.OL.HuVK2:
TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
GATGTTGTGATGACTCAGTC (SEQ ID NO: 25)

NheI.OL.HuVK3:
TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
GAAATTGTGWTGACRCAGTC (SEQ ID NO: 26)

NheI.OL.HuVK4:
TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
GATATTGTGATGACCCACAC (SEQ ID NO: 27)

NheI.OL.HuVK5:
TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
GAAACGACACTCACGCAGTC (SEQ ID NO: 28)

NheI.OL.HuVK6:
TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
GAAATTGTGCTGACTCAGTC (SEQ ID NO: 29)

VK正向引子

NcoI.JK1-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATTTCCACCTTGGTCCCTT (SEQ ID NO: 30)
NcoI.JK2-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATCTCCACCTTGGTCCC (SEQ ID NO: 31)
NcoI.JK3-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATATCCACTTTGGTCCCAG (SEQ ID NO: 32)
NcoI.JK4-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATCTCCAGCTTGGTCCCT (SEQ ID NO: 33)
NcoI.JK5-: AGTTCATGCCATGGTTTTAATCTCCAGTCGTGTCCCTT (SEQ ID NO: 34)

VL反向引子

NheI.OL.HuVL1.1:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGTCTGT
G CTGACTCAGCC (SEQ ID NO: 35)

NheI.OL.HuVL1.2:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGTCTGT
G YTGACGCAGCC (SEQ ID NO: 36)

NheI.OL.HuVL1.3:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGTCTGT
C GTGACGCAGCC (SEQ ID NO: 37)

NheI.OL.HuVL2:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCARTCTGC
C CTGACTCAGCC (SEQ ID NO: 38)

NheI.OL.HuVL3.1:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCTCCTATGW
G CTGACTCAGCC (SEQ ID NO: 39)

NheI.OL.HuVL3.2:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCTCTTCTGA
G CTGACTCAGGA (SEQ ID NO: 40)

NheI.OL.HuVL4:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCACGTTAT
A CTGACTCAACC (SEQ ID NO: 41)

NheI.OL.HuVL5:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGGCTGT
G CTGACTCAGCC (SEQ ID NO: 42)

NheI.OL.HuVL6:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCAATTTTAT
G CTGACTCAGCC (SEQ ID NO: 43)

NheI.OL.HuVL7/8:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGRCTGT
G GTGACYCAGGA (SEQ ID NO: 44)

NheI.OL.HuVL9:

TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCWGCCTG
TG CTGACTCAGCC (SEQ ID NO: 45)

VL正向引子

NcoI.JL1-: AGTTCATGCCATGGTTAGGACGGTGACCTTGGTCC (SEQ ID NO: 46)

NcoI.JL2/3-: AGTTCATGCCATGGTTAGGACGGTCAGCTTGGTCC (SEQ ID NO: 47)

NcoI.JL7-: AGTTCATGCCATGGTGAGGACGGTCAGCTGGGTG (SEQ ID NO: 48)

使用以下重疊引子利用重疊PCR將所得經擴增cDNA產物組裝成

scFv。

BssHII.VH.OL+: ATCGTTTCATAAGCGCGCSA (SEQ ID NO: 49)

NotI.JK.OL-: AGTTCATGCCATGGTTTTGAT (SEQ ID NO: 50)

NotI.JL.OL-: AGTTCATGCCATGGTKAGGAC (SEQ ID NO: 51)

用BssHII及NcoI限制性內切酶(New England Biolabs, USA)將經純化之scFv cDNA片段(1 µg)及噬菌粒載體p2056BNN (2 µg)消化。噬菌粒載體p2056BNN為經工程改造而含有BssHII、NheI及NcoI限制性位

點之pS2025e (Sidhu等人, (2004) J Mol Biol 338:299-310)之經修飾形式。接著，使用T4 DNA連接酶(New England Biolabs)將scFv cDNA片段連接至p2056BNN載體上(6:1莫耳比)。使用PCR純化套組(Qiagen, USA)將所得cDNA/噬菌體連接產物純化且轉型至電穿孔法勝任SS320大腸桿菌細胞中。噬菌體文庫之大小係藉由將10 μ l之1:10稀釋文庫培養物塗鋪於LB/卡本西林(Carbenicillin)培養盤上來估計。接著，進一步使文庫培養物在總體積為60 ml之2YT培養基中擴增且增殖，且藉由與M13KO7輔助噬菌體共感染來誘導噬菌體-scFv表現。隨後，向文庫培養物中添加康黴素(Kanamycin)，且在30°C下在震盪下培育30小時。接著，將文庫培養物離心以得到細胞離心塊。用5 $\times$ PEG/2.5 M NaCl使含有噬菌體-scFv之上清液沈澱且再懸浮於PBS中。

噬菌體文庫分選及篩檢以鑑別抗血球凝集素抗體

使用A型流感病毒血球凝集素H1及H3蛋白(如以下在實例2中所述產生)作為用於噬菌體文庫分選之抗原。將血球凝集素H1及H3抗原塗佈於高結合性96孔maxisorp盤上。將培養盤及噬菌體文庫用噬菌體阻斷緩衝液(磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、1% (w/v)牛血清白蛋白(BSA)及0.05% (v/v) tween-20 (PBS-T))預阻斷且在室溫下培育2小時。將經阻斷之噬菌體文庫(100 μ l)添加至塗有血球凝集素之孔中且培育3小時。將未結合之噬菌體使用0.05% PBS-Tween洗去，且將已結合之噬菌體用100 μ L 50 mM HCl及500 mM NaCl溶離30分鐘，隨後用100 μ L 1 M Tris鹼(pH 7.5)中和。在大腸桿菌XL-1 Blue細胞中擴增所回收之噬菌體。使所得噬菌體沈澱且針對血球凝集素蛋白進行另一輪淘選/選擇。在後續各輪淘選/選擇期間，將抗體噬菌體與相同或不同血球凝集素抗原一起培育。培養盤洗滌嚴格度由15次洗滌逐漸增加至40次洗滌。

在2至3輪淘選及選擇之後，觀測到血球凝集素特異性噬菌體明

顯富集。由文庫分選選出96個噬菌體純系以確定其是否特異性結合至血球凝集素H1及/或H3。對顯示特異性結合至血球凝集素蛋白之噬菌體純系之可變區進行定序，以鑑別含有獨特免疫球蛋白核酸序列之噬菌體純系。進一步表徵與血球凝集素H1及/或H3結合超過背景至少5倍之獨特噬菌體抗體。藉由將個別純系之V_L區及V_H區分別選殖入LPG3及LPG4表現載體中來將來源於噬菌體之相關純系重組成IgG，在哺乳動物293細胞中瞬間表現且使用蛋白A管柱純化。鑑別出兩種抗體(mAb9及mAb23)用於進一步分析。(參見以下實例5)。

實例2. 漿母細胞富集及擴展

為發現及鑑別針對A型流感病毒血球凝集素的稀有抗體，開發以下漿母細胞富集及擴展技術。(參見同在申請中之專利申請案美國專利申請案序列號61/725,764，該申請案以全文引用的方式併入本文中)。

自太平洋血液中心(San Francisco, CA)獲得來自正常人類供體之白血球層，該等供者在其獻血前7天接受季節性流感疫苗Fluvirin® (Novartis，批號#111796P1)。使用標準方法自白血球層分離出外周血單核細胞(PBMC)。自Charles River Laboratories (Hollister, CA)購得六週至八週齡雌性SCID/灰棕色小鼠且在Genentech根據美國實驗室動物照護學會(American Association of Laboratory Animal Care)準則收容且維持。所有實驗研究皆在Genentech實驗動物研究委員會動物照護及使用學會(Institutional Animal Care and Use Committees of Genentech Lab Animal Research)批准下在AAALACi特許之設施中根據實驗室動物照護及使用規則(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)及適用法律及規定進行。在提供書面知情同意書且由西方人體試驗委員會(Western Institutional Review Board)之倫理批准授權之後，自健康人類供體獲得白血球層或血液。

如下使用PBMC之脾內移植進行活體內抗原驅動漿母細胞富集及擴展。經分離PBMC與血球凝集素抗原(每一百萬個B細胞0.1-2 μg)一起再懸浮且在37°C下培育30分鐘(PBMC/抗原預混合物)。在此培育之後，洗滌PBMC以移除未結合之抗原。為使產生交叉反應性血球凝集素抗體之漿母細胞富集，用於PBMC/抗原預混合物及單細胞分選的血球凝集素抗原變異體經特定選擇不同於Fluvirin®流感疫苗內所含之血球凝集素抗原變異體。因此，此研究中所用之血球凝集素抗原包括來自A型流感病毒分離株A/NWS/1933之H1血球凝集素(群1 A型流感病毒血球凝集素)、來自A型流感病毒分離株A/Hong Kong/8/1968之H3血球凝集素(群2 A型流感病毒血球凝集素)及來自A型流感病毒分離株A/Netherlands/219/2003之H7血球凝集素(群2 A型流感病毒血球凝集素)。血球凝集素抗原係使用標準分子生物學技術在Genentech產生。

使用銩-137源以350拉德(rad)亞致死劑量照射6週至8週齡雌性SCID/灰棕色小鼠(Charles River Laboratories, Hollister, CA)。照射之後，將多黏菌素B (Polymyxin B) (110 mg/L)及新黴素(neomycin) (1.1 g/L)添加至飲用水中，持續7天。照射後4小時，將各小鼠之左側剃毛且用Betadine® (Purdue Pharma, Stamford, CT)及70%酒精做術前準備。在麻醉下使用無菌手術程序進行手術程序。在各小鼠之恰好肋骨邊緣下方製造1 cm皮膚切口，隨後切開腹壁及腹膜。謹慎地暴露各小鼠之脾且以再懸浮於30 μL PBS中之 50×10^6 個人類PBMC進行注射。分別使用5-O Vicryl®縫合線(Ethicon, Somerville, NJ)及手術縫合釘將肌肉層及皮膚中之切口縫合。對於抗原特異性細胞分選實驗，在移植後第8天處死小鼠，且獲得其脾。

將獲自小鼠之脾細胞之單細胞懸浮液用抗人類單株抗體CD38 PECy7 (BD Biosciences, San Jose, CA)與IgG Dylight (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA)之混合物染色，此

舉以CD38^{high}/IgG+表現來確定人類IgG+漿母細胞。為鑑別出經分離脾細胞之懸浮液內的血球凝集素交叉反應性漿母細胞，將細胞用來自A型流感病毒分離株A/NWS/1933之血球凝集素H1及來自A型流感病毒分離株A/Hong Kong/8/1968之血球凝集素H3染色，血球凝集素H1及血球凝集素H3已使用Lightning-Link®標記套組(Innova Biosciences, Cambridge, UK)分別與FITC或PE預先結合。

圖1A展示來自接種後第7天在SCID/灰棕色小鼠富集之前(亦即，在PBMC/抗原預混合之前)的PBMC的抗血球凝集素陽性漿母細胞之代表性FACS資料分析。圖1B展示移植後第8天在SCID/灰棕色小鼠富集後之血球凝集素陽性漿母細胞之代表性FACS資料分析，分別在上圖及下圖中對無預混合及抗原預混合進行比較。如圖1A及1B中所示，脾內注射之前的PBMC/抗原預混合使得H3⁺/H1⁺抗血球凝集素漿母細胞之頻率提高。

下表2展示如本文所述之SCID富集之前及之後的抗H1⁺/抗H3⁺漿母細胞頻率之比較。如表2中所示，與在SCID/灰棕色小鼠富集不存在之情況下所觀測相比，使用本發明之SCID/灰棕色小鼠富集方法大大提高抗H1⁺/抗H3⁺漿母細胞頻率。

表2

條件	抗H1 ⁺ /抗H3 ⁺ 漿母細胞頻率(%)
經接種之PBMC	0.00028±0.00008
SCID +抗原預混合物	0.011±0.007

接著，在Aria高速細胞分選器(BD Biosciences, San Jose, CA)上在碘化丙錠死細胞排除存在下分析樣品，且以單細胞方式將抗血球凝集素特異性漿母細胞分選至含有50 µl RPMI細胞培養基之96孔組織培養盤中，該培養基補充有5%低IgG胎牛血清(Gibco, Grand Island, NY)。記錄五百萬個活細胞之所有分析概況。藉由Flowjo 9.4.11版軟體分析概況。

圖2展示對獲自移植後第8天之個別SCID/灰棕色小鼠之脾細胞的分析，其顯示隨機反應，對無預混合(圓形)及抗原預混合(方形)進行比較。資料以抗H1⁺/CD38^{high}漿母細胞百分比呈現。矩形指示小鼠呈現抗H1⁺漿母細胞。

此等結果顯示，若A型流感病毒群1 (例如血球凝集素H1)及群2 (例如血球凝集素H3、血球凝集素H7)血球凝集素抗原與PBMC一起培育，隨後脾內移植，則偵測到廣泛的血球凝集素交叉反應性漿母細胞。此等結果進一步指示，對來自接種流感疫苗之供體的已接觸血球凝集素抗原的PBMC進行活體外刺激促進漿母細胞在SCID/灰棕色小鼠接受者內發生血球凝集素抗原特異性富集。

實例3. 自單一漿母細胞進行IgG選殖

血球凝集素H1及H3交叉反應性人類漿母細胞(上述)經單細胞分選，產生約950個漿母細胞。將單一漿母細胞直接分選至含有50 μ l含5%低IgG胎牛血清之RPMI的U型底96孔微孔盤中。將培養盤以600 x g (Beckman Coulter, Brea, CA)離心5分鐘且藉由抽吸謹慎地移除培養基。將細胞遵循相同程序於90 μ l PBS中再懸浮且洗滌兩次。

為產生編碼可變重鏈及輕鏈之cDNA，將各細胞再懸浮於6 μ l反轉錄酶(RT)反應混合物中，該反應混合物含有2單位RNaseout (Invitrogen, Grand Island, NY)、0.5 mM 4dNTP (Perkin Elmer, Waltham, MA)、1.5 mM MgCl₂、37.5 mM KCl、10 mM DTT (二硫蘇糖醇)、0.25% Nonidet P40 (US Biological, Marblehead, MA)、0.1 mg/ml牛血清白蛋白(Sigma-Aldrich)、25 mM Tris (pH 8.3)、0.25 pmol IgG₁₋₄恆定區、 κ 鏈恆定區及 λ 鏈恆定區特異性寡核苷酸(顯示如下)及40 U Superscript III (Invitrogen, Grand Island, NY)。

IgG₁₋₄恆定區: GAAGTAGTCCTTGACCAGGCAG (SEQ ID NO: 52)

κ 鏈恆定區: CTCAGCGTCAGGGTGYTGCTGAG (SEQ ID NO: 53)

λ鏈恆定區: GGGTKTGGTSGTCTCCAC (SEQ ID NO: 54)

將反應物各在45°C、50°C及55°C下培育3 × 30分鐘間隔時間。培育之後，將反應混合物用TE緩衝液(10 mm Tris HCl, 1 mM EDTA)稀釋至15 μl。使用2 μl經稀釋之上述RT混合物及Advantage-GC 2聚合酶混合物(Clontech, Mountain View, CA)，遵循製造商所提供之方案進行初始聚合酶鏈反應(PCR)，以擴增IgG重鏈、κ鏈及λ鏈。使用簡併寡核苷酸基於下文所示之可變重鏈及輕鏈生殖系及恆定區序列進行PCR擴增。

IGVH1a	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGC	(SEQ ID NO: 55)	
IGVH1b	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGC	(SEQ ID NO: 56)	●
IGVH2	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCC	(SEQ ID NO: 57)	
IGVH3	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG	(SEQ ID NO: 58)	
IGVH4	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCC	(SEQ ID NO: 59)	
IGVH5	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGG	(SEQ ID NO: 60)	
IGVH6	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCC	(SEQ ID NO: 61)	
IGVH7	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGG	(SEQ ID NO: 62)	
IGKV1	GHCATCCRGWTGACCCAGTCTC	(SEQ ID NO: 63)	
IGKV2	GATRTTGTGATGACYCAGWCTC	(SEQ ID NO: 64)	●
IGKV3	GAAATWGTRWTGACRCAGTCTC	(SEQ ID NO: 65)	
IGKV4	GACATCGTGATGACCCAGTCTCC	(SEQ ID NO: 66)	
IGKV5	GAAACGACACTCACGCAGTCTC	(SEQ ID NO: 67)	
IGKV6	GAWRTTGTGMTGACWCAGTCTC	(SEQ ID NO: 68)	
IGLV1	CAGTCTGTGYTGACKCAGCCRCCCTC	(SEQ ID NO: 69)	
IGLV2	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCT	(SEQ ID NO: 70)	
IGLV3	TCCTATGAGCTGACWCAGSHVCCCKC	(SEQ ID NO: 71)	
IGLV4	CAGCCTGTGCTGACTCARTCVCCCTC	(SEQ ID NO: 72)	

IGLV5	CAGCCTGTGCTGACTCAGCCAACTTC	(SEQ ID NO: 73)
IGLV6	AATTTTATGCTGACTCAGCCCCAC	(SEQ ID NO: 74)
IGLV7	CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCC	(SEQ ID NO: 75)
IGLV8	CAGACTGTGGTGACCCAGGAGCC	(SEQ ID NO: 76)
IGLV9	CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACC	(SEQ ID NO: 77)
HC301.5恆定區	GCAGCCCAGGGCSGCTGTGC	(SEQ ID NO: 78)
κ102恆定區	GCACACAACAGAGGCAGTTCCAG	(SEQ ID NO: 79)
λ202恆定區	CTTGRAGCTCCTCAGAGGAG	(SEQ ID NO: 80)

重鏈及輕鏈PCR擴增反應各分成如下兩種反應：重鏈家族 VH.1,2,3 (引子IGVH1a、IGVH1b、IGVH2、IGVH3)及VH.4,5,6,7 (引子 IGVH4、IGVH5、IGVH6及IGVH7)；κ鏈家族VK.1,2,3 (引子 IGKV1、IGKV2及IGKV3)及VK.4,5,6 (引子IGVK4、IGVK5及IGVK6)；以及λ鏈家族VL.1,2,3,4,5 (IGLV1、IGLV2、IGLV3、IGLV4及IGLV5)及VL.6,7,8,9 (引子IGLV6、IGLV7、IGLV8及IGLV9)。溫度循環使用遞減PCR擴增方案。

反應之後，將PCR擴增產物用核酸外切酶1 (Exo)及蝦鹼性磷酸酶 (SAP)處理，以自各PCR擴增反應物(U.S. Biologicals, Marblehead, MA)中移除過量核苷酸及引子。使用桑格(Sanger)定序法對初始PCR擴增產物直接定序以測定重鏈與輕鏈之可變序列。使用以下寡核苷酸引子使用生殖系匹配重鏈及輕鏈可變寡核苷酸進行第二次巢式PCR擴增，以便插入哺乳動物信號及恆定區選殖序列。

sVH1a:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGG
(SEQ ID NO: 81)

sVH2:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGATC
ACCT (SEQ ID NO: 82)

sVH3vv:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAG
(SEQ ID NO: 83)

sVH3gl:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGAGG
(SEQ ID NO: 84)

sVH4:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGGT
GCAGCTGCAGG (SEQ ID NO: 85)

sVH5:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGAGGT
GCA (SEQ ID NO: 86)

sVH6:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCACAGGT
ACAGC (SEQ ID NO: 87)

sVH7:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCACAGGT
GCA (SEQ ID NO: 88)

sVK1:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGACATC
CAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG (SEQ ID NO: 89)

sVK2:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGATATT
GTGATGACTCAGTCTCACTCTCCCTGC (SEQ ID NO: 90)

sVK3:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGAAATT
GTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTG (SEQ ID NO: 91)

sVK4:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGACATC
GTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG (SEQ ID NO: 92)

sVK5:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGAAAC
GAACTCAGCAGTCTCCAGC (SEQ ID NO: 93)

sVK6:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCAGAAATT
GTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCG (SEQ ID NO: 94)

sVL1:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCACAGTCT
GTGYTGACKAGCCGCCCTC (SEQ ID NO: 95)

sVL2:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCACAGTCT
GCCCTGACTCAGCCT (SEQ ID NO: 96)

sVL3:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCATCCTAT
GAGCTGACWCAGSHVCCCKC (SEQ ID NO: 97)

sVL4:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCACAGCCT
GTGCTGACTCARTCVCCCTC (SEQ ID NO: 98)

sVL5:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTTCACAGCCT
GTGCTGACTCAGCCAACCTC (SEQ ID NO: 99)

sVL6:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAAATTTT
ATGCTGACTCAGCCCCAC (SEQ ID NO: 100)

sVL7:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGGCT
GTGGTGACTCAGGAGCCC (SEQ ID NO: 101)

sVL8:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGACT
GTGGTGACCCAGGAGCC (SEQ ID NO: 102)

wVL9:

CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGCCT
GTGCTGACTCAGCCACC (SEQ ID NO: 103)

重鏈恆定區: GCCAGGGGGAAGACCGATG (SEQ ID NO: 104)

κ 恆 定 區 :

CTGGGATAGAAGTTATTCAGCAGGCACACAACAGAAGCAGTTCCAGAT
TTCAACTGCTC (SEQ ID NO: 105)

λ恆定區: CTTGRAGCTCCTCAGAGGAG (SEQ ID NO: 80)

使用PrimeStar HS DNA聚合酶聯合GC (Takara Bio, Shiga, Japan) 根據製造商之建議建立PCR擴增反應。PCR擴增反應之後，如上所述用Exo/SAP處理擴增產物。使用不含限制性內切酶之程序將編碼可變重鏈及可變輕鏈之PCR擴增產物插入哺乳動物表現載體中。使用昆克爾(Kunkel)突變誘發方案，使20 μl PCR擴增產物黏接至針對IgG₁、κ及λ鏈的單股DNA人類模板上。(參見Kunkel (1985) PNAS 82:488-492)。藉由DNA定序來確認構築體正確插入。使用Fugene轉染試劑(Roche Diagnostic, Indianapolis, IN)將含有編碼重鏈及輕鏈之核酸的質體共轉染至293T人類胚胎腎細胞中，用於瞬間表現，且如下文在實例4中所述分析其表現及結合。

實例4. 血球凝集素ELISA篩檢分析

如下藉由ELISA檢查如上所述獲得之各單株抗血球凝集素抗體結合不同血球凝集素亞型之能力。如上所述將多個表現血球凝集素之質體轉染至293T細胞中。此等質體包括來自H1N1/South Carolina/1918之血球凝集素H1、來自H3N2/Perth/2009之血球凝集素H3、來自H5N1/Viet/2004之血球凝集素H5及來自H7N7/Netherlands/2003A型流

感病毒之血球凝集素H7。兩天後，將細胞溶解於50 mM Tris (pH 8)、5 mM EDTA、150 mM NaCl、1% Triton X-100及蛋白酶抑制劑混合物(Roche)中。藉由離心清除核且將所得溶胞物在-80°C下儲存。

關於ELISA篩檢，用含5 µg/ml雪花蓮凝集素(Sigma)之PBS塗佈384孔盤(Nunc MaxiSorp)。洗滌培養盤且接著用含有各種經表現之血球凝集素之溶胞物的稀釋液塗佈。洗滌培養盤且與抗血球凝集素抗體之各種稀釋液且隨後與山羊抗人類HRP二次抗體(Jackson)一起培育。洗滌且處理培養盤用於TMB (3,3',5,5'-四甲基聯苯胺)受質偵測。

自上文在實例2中所述之單細胞分選獲得約950個漿母細胞。其中，840種單株抗體在293T細胞中瞬間表現且藉由ELISA篩檢出其結合至血球凝集素亞型H1、H3、H5及H7，得到82種結合A型流感病毒群1或群2血球凝集素之單株抗體及20種結合A型流感病毒群1與群2血球凝集素之單株抗體。

實例5. 活體外A型流感病毒中和

如下檢查本發明之抗血球凝集素抗體活體外引發一組A型流感病毒群1及群2分離株之廣泛血球凝集素亞型結合及中和作用的能力。

使MDCK細胞在96孔黑色透明底成像盤(Costar 3904)中在補充有10% FBS之DMEM培養基中生長為單一25%匯合單層細胞。將各A型流感病毒亞型/株在流感培養基(DMEM + 0.2% BSA, 2 µg/ml經TPCK處理之胰蛋白酶)中稀釋至MOI為1且在37°C下與不同濃度(範圍為0.02 nM至1,600 nM)之各抗體一起培育1小時。使各抗體/流感病毒混合物於5% CO₂培育箱中在37°C下感染MDCK細胞16小時，隨後用冷100%乙醇固定細胞。接著，將經固定之細胞用Hoechst 33342 (Invitrogen，目錄號H3570)染色，以目測細胞核且測定總細胞數。亦將細胞用對A型流感病毒核蛋白具特異性之廣泛反應性單株抗體(Millipore，目錄號MAB8258)染色。

使用Image Express Micro (Molecular Devices)使細胞成像且使用MetaXpress 3.1軟體分析資料影像。測定所感染細胞之百分比且在Y軸上相對於X軸上之Log₁₀抗體濃度作圖。所有中和分析皆一式三份完成。使用非線性回歸劑量反應曲線擬合資料且在圖3中以具有95%信賴區間(95% CI)之IC₅₀值(以nM計)呈現。

各A型流感病毒株之血球凝集素(HA)亞型提供於圖3所示之表中。

使用本文中所述之針對一廣泛組之A型流感群1及群2病毒株之各種濃度的單株抗體產生活體外中和劑量反應曲線。圖4A及4B展示mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)分別針對一組A型流感群1及群2病毒株之中和曲線。如圖4A及4B中所示，mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)活體外有效中和所測試之所有A型流感病毒株。(亦參見圖3)。另外，圖5A及5B展示mAb 81.39 SVSH-NYP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)分別針對一組A型流感群1及群2病毒株之中和曲線。如圖5A及5B中所示，mAb 81.39 SVSH-NYP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)活體外有效中和所測試之所有A型流感病毒株。(亦參見圖3)。

本發明之四種抗血球凝集素抗體(特定言之，mAb 39.18 B11、mAb 36.89、mAb9.01F3及mAb23.06C2)活體外有效中和群1或群2 A型流感病毒株，但不能同時有效中和兩者。特定言之，mAb 39.18 B11活體外有效中和所檢查之整組群1 A型流感病毒，但不能中和群2 A型流感病毒株。(參見圖6及圖3)。反之，mAb 36.89、mAb9.01F3及mAb23.06C2能夠中和所檢查之整組群2 A型流感病毒，但不能中和所測試之任何群1 A型流感病毒分離株。(參見圖7、8及9，其分別顯示mAb 36.89、mAb9.01F3及mAb23.06C2之活體外中和曲線；亦參見圖3)。

總之，此等結果顯示，本發明之單株抗體能夠以劑量依賴方式活體外中和各種A型流感病毒分離株/病毒株。另外，此等結果顯示，本文中所述之漿母細胞富集方法可鑑別能夠中和來自僅950個經分離漿母細胞之群1與群2 A型流感病毒株的單株抗體。

亦使用經工程改造以表現血球凝集素H5之假型病毒進行活體外中和研究，以測試本發明抗體中和H5N1 A型流感病毒的功效。詳言之，如下測試293T細胞上之mAb 39.29 NCv1對帶有H5血球凝集素表面蛋白之HIV假型病毒的中和作用。藉由用以下三種質體共轉染293T細胞來產生H5假型病毒：Δ8.9、FCMV-GFP及表現來自A型流感病毒分離株H5N1/Vietnam/1203/2004之血球凝集素H5之質體。藉由20%蔗糖超離心來純化病毒。為進行感染，將假型病毒與不同量之mAb 39.29 NCv1一起培育，然後添加至96孔盤中所培養之目標293T細胞中。兩天後，藉由對GFP陽性細胞計數來測定所感染細胞之數目。相對於在所用最低抗體濃度下所感染細胞之數目正規化感染。結果呈現於圖10中。如圖10中所示，mAb 39.29 NCv1顯示針對表現血球凝集素H5表面蛋白之假型病毒的劑量依賴性活體外中和作用。此等資料表明，本發明抗體將有效治療及預防H5N1 A型流感病毒株。

亦如下測試本發明抗體對馬流感病毒展現活體外中和活性的能力。使H7N7 A/馬/1/Prague/56 A型流感病毒在MDCK細胞上經過直至其達成高度感染性。使用所得H7N7 A/馬/1/Prague/56 A型流感病毒對MDCK細胞進行中和分析(使用如上文關於mAb 39.29 NCv1所述之方法)。此等實驗之結果呈現於圖11中。如圖11中所示，mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)針對表現血球凝集素H7表面蛋白之H7N7 A/馬/1/Prague/56流感病毒顯示活體外劑量依賴性中和作用。

總之，此等結果顯示，本發明之抗血球凝集素抗體針對多種A型

流感病毒株展現劑量依賴性中和活性。特定言之，兩種抗血球凝集素抗體(mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)及mAb 81.39 SVSH-NYP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」))有效中和所檢查之所有A型流感病毒株，包括中和群1A型流感病毒株(A/CA/7/2009、A/Brisbane/59/2007、A/Solomon/3/2006、A/New Caledonia/20/1999、A/PR/8/1934及A/Japan/305/1957)及群2 A型流感病毒株(A/Victoria/361/2011、A/Perth/16/2009、A/Brisbane/10/2007、A/Wisconsin/67/2005、A/Victoria/3/1975、A/Port Chalmers/1/1973、A/HK/8/1968及A/Aichi/2/1968)。

另外，此等結果顯示本發明之抗血球凝集素抗體(例如mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)(圖4A及4B)及mAb 81.39 SVSH-NYP (如SEQ ID NO:171所揭示之「SVSH」)(圖5A及5B))有效中和多種不同季節性H1N1 A型流感病毒株、H3N2 A型流感病毒株、H2N2 A型流感病毒株及與1957年日本大流行病有關之A型流感病毒株(A/Japan/305/1957)。此等結果表明本發明之抗體有效治療及預防季節性A型流感病毒感染及與流感大流行病有關之A型流感病毒株。

實例6. mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)在小鼠中之活體內功效

如下進行 mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)對小鼠之A型流感病毒感染的活體內功效。用50 μ l於流感培養基(DMEM, 0.2% BSA, 2 μ g/mL經TPCK處理之胰蛋白酶)中稀釋之各種A型流感病毒株以最小LD₁₀₀劑量鼻內感染DBA/2J小鼠(Jackson Lab, Bar Harbor, ME)。此系列實驗中使用展現一系列IC₅₀值的四種不同A型流感病毒株，包括：H1N1 A/PR/8/1934 (Genentech; IC₅₀ 2.0 nM)，每隻小鼠使用40 PFU；H3N2 A/Hong Kong/1/1968 (ViraPur, San

Diego, CA ; IC₅₀ 45.1 nM) , 每隻小鼠使用 3 PFU ; H3N2 A/Port Chalmers/1/1973 (ViraPur, San Diego, CA ; IC₅₀ 2.2 nM) , 每隻小鼠使用 1.5×10^4 PFU ; 及 H3N2 A/Aichi/2/1968 (ViraPur, San Diego, CA ; IC₅₀ 35 nM) , 每隻小鼠使用 2×10^2 PFU 。使流感病毒感染進展72小時，隨後靜脈內投與 mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」) 。

流感病毒A感染後72小時之後，以900微克/小鼠(約45 mg/kg) 、300微克/小鼠(約15 mg/kg)及100微克/小鼠(約5mg/kg)之劑量向小鼠靜脈內投與含於200 μ l PBS中之不同量之 mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」) 。以 mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」) 之最高測試等效劑量(亦即約45 mg/kg)向經對照物處理之動物投與 mAb gD5237 (對疱疹單純型病毒(HSV)之醣蛋白D具有特異性之單株抗體) 。每天監測小鼠體況及存活率，且每天亦稱重，直至感染後21天。在所有四種A型流感病毒株感染中所有 mAb39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)劑量相對於對照得到P<0.01之對數秩檢驗。

圖12A、12B、12C及12D分別顯示經A型流感病毒A/PR/8/1934、A/Port Chalmers/1/1973、A/Hong Kong/1/1968及A/Aichi/2/1968感染後72小時投與不同量之 mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」) 之小鼠的存活率百分比(隨時間變化，以天數計)。如圖12A、12B、12C及12D中所示，至第14天在投與對照抗體之所感染小鼠中觀測到100%死亡率。然而，投與本發明單株抗體之所感染小鼠顯示存活率提高。詳言之，在所測試之 mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」) 之所有劑量下，在經流感病毒A/Port Chalmers/1/1973或流感病毒A/Aichi/2/1968感染之小鼠中觀測到100%存活率。(參見圖12B及12D)。

此等結果顯示本發明之單株抗體有效治療多種A型流感病毒感染。另外，此等資料顯示本發明之單株抗體當在A型流感病毒感染後長達至少72小時投與時有效治療A型流感病毒感染。

實例7. mAb 39.29 NCv1於小鼠中之活體內功效

為測試mAb 39.29 NCv1於小鼠中之活體內功效，向經四種展現一系列活體外 IC_{50} 值之不同A型流感病毒分離株感染的小鼠靜脈內投與抗體。用50 μ l於流感培養基(DMEM, 0.2% BSA, 2 μ g/mL經TPCK處理之胰蛋白酶)中稀釋之不同A型流感病毒株以最小LD100劑量鼻內感染DBA/2J小鼠(Jackson Lab, Bar Harbor, ME)。

在一組實驗中，每隻小鼠使用40 PFUA型流感病毒分離株H1N1 A/PR/8/1934。在感染後72小時，以約15 mg/kg、約5 mg/kg、約1.7 mg/kg或約0.56 mg/kg靜脈內投與含於200 μ l PBS中之抗血球凝集素mAb 39.29 NCv1。以mAb 39.29 NCv1之最高測試等效劑量向經對照物處理之動物給予對HSV之糖蛋白D具有特異性之mAb gD5237。監測小鼠之體況及存活率，且稱重，直至感染後21天。

對於H1N1 A/PR/8/1934感染之小鼠而言，與在對照物IgG抗體情況下所觀測到的情況相比，每隻小鼠15 mg/kg之mAb 39.29 NCv1單次靜脈內劑量為有效的。(參見圖13)。特定言之，至第12天，在對照物處理組中觀測到100%死亡率，而15 mg/kg單次劑量之mAb 39.29 NCv1使87.5%之所感染小鼠存活。每隻小鼠100 μ g之三倍更低劑量(約5 mg/kg)之mAb 39.29 NCv1展現一些功效，能夠保護25%之動物免遭致命攻擊，而約1.7 mg/kg或約0.56 mg/kg之劑量顯示最小功效超過在對照物處理組中所觀測之最小功效。(參見圖13)。

在另一組實驗中，進一步檢查mAb 39.29 NCv1針對小鼠適應之H3N2香港A型流感病毒株(H3N2 A/Hong Kong/1/1968)的活體內功效，其活體外 IC_{50} 為A/PR8/1934之十倍高。如上述先前實驗中所觀

測，A型流感病毒感染後經對照物抗體處理之小鼠至第12天顯示100%死亡率。(參見圖14)。然而，約45 mg/kg或約15 mg/kg單次劑量之mAb 39.29 NCv1分別能夠保護87.5%及75%小鼠。在A/PR8/1934與A/Hong Kong/1/1968 A型流感病毒感染模型中mAb 39.29 NCv1之活體內最小有效劑量極相似(15 mg/kg)，儘管在此等兩種病毒株之mAb 39.29 NCv1活體外IC₅₀值之間觀測到不同。(參見圖3及14)。

為進一步探究mAb 39.29 NCv1之活體內功效，針對兩種其他A型流感病毒株(Port Chalmers (H3N2 A/Port Chalmers/1/1973)及Aichi (H3N2 A/Aichi/2/1968))測試mAb 39.29 NCv1之劑量滴定。mAb 39.29 NCv1針對Port Chalmers之活體外IC₅₀為2.9 nM，其極類似於A/PR8/1934之活體外IC₅₀，而Aichi之活體外IC₅₀為35.0 nM，數值接近於A/Hong Kong/1/1968之活體外IC₅₀。如圖15及圖16中所示，分別至第12天在經對照物處理之動物中觀測到100%死亡率，至第10天在Port Chalmers及Aichi模型中觀測到100%死亡率。單株抗體39.29 NCv1在所有測試劑量(例如45 mg/kg、15 mg/kg、5 mg/kg及1.7 mg/kg)下針對兩種A型流感病毒株均展現極有效。

此等資料部分表明，mAb 39.29 NCv1之活體外IC₅₀與活體內最小有效劑量之間存在較小相關性。然而，不論此等A型流感病毒株之活體外IC₅₀值之範圍如何，感染後72小時靜脈內投與15 mg/kg之單次劑量在所有四種A型流感病毒小鼠模型中均為有效的。

實例8. mAb 39.29及奧司他韋於小鼠之嚴重A型流感病毒感染中之活體內功效

為比較本發明之抗血球凝集素抗體與奧司他韋磷酸鹽(Tamiflu®)在小鼠中之功效，進行以下研究。用50 µl H1N1 A/PR/8/1934以100倍致死劑量(每隻小鼠 5×10^4 PFU)鼻內感染6週齡Balb/c小鼠(Charles River Laboratories, Hollister, CA)。在感染後48小時，以約15 mg/kg之

單次劑量靜脈內投與含於200 μ l PBS中之抗血球凝集素抗體39.29 (mAb 39.29 D8C2與mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)之50:50混合物)或對照物IgG。在此等實驗中，奧司他韋給藥方案由每天兩次(BID)給予2 mg持續五天組成，相比之下，mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)給予300 μ g單次靜脈內劑量(約15 mg/kg)。mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)或奧司他韋相對於對照物之對數秩檢驗得到 $p<0.01$ 且mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)相對於奧司他韋之最大似然檢驗得到 $p<0.05$ 。(奧司他韋(亦即Tamiflu®)獲自Toronto Research Chemicals，目錄號0701000)。

如圖17中所示，至第9天在對照物IgG (mAb gD5237)處理之動物中觀測到100%死亡率。奧司他韋BID處理5天僅保護37.5%小鼠免遭死亡。然而，15 mg/kg單次劑量之mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)混合物保護87.5%之受感染動物免遭致命A型流感病毒的攻擊。(參見圖17)。在經A型流感病毒嚴重感染之小鼠中，15 mg/kg完全有效劑量之mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)混合物表現優於奧司他韋。

此等結果顯示單次劑量之本發明單株抗體治療A型流感病毒感染比用奧司他韋處理5天更有效。

實例9. 在共投與及不共投與奧司他韋之情況下mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)於小鼠中之活體內功效

若在症狀發作後48小時內給予，則投與奧司他韋有效減輕人類A型流感病毒感染。令人遺憾的是，奧司他韋在已顯示症狀超過48小時的患者中顯示最小功效。因此，進行以下實驗，以測試相對於單獨處理，共投與本發明單株抗體與奧司他韋是否顯示改良之功效。使用上文在實例8中所述之嚴重小鼠流感感染模型進行此等實驗。簡言之，

用100倍致死劑量(5×10^4 pfu)之A/PR/8/1934感染雌性Balb/C小鼠(Charles River Laboratories)72小時，然後靜脈內投與單次劑量之100 μ g mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」) (約6 mg/kg，預先確定之次有效劑量)、對照物IgG、2 mg BID奧司他韋，或單次劑量之mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)與奧司他韋之組合處理5天。組合處理相對於mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)或奧司他韋之對數秩檢驗得到 $p < 0.01$ 。

正如所料，對照物IgG處理之動物感染後9天展現100%死亡率。(參見圖18)。對於對照物處理之動物所觀測之死亡率極類似於僅接受奧司他韋或次有效劑量之mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)的群組。然而，與單獨處理中所觀測到之情況相比，共投與次有效劑量之mAb 39.29 NWPP (如SEQ ID NO:177所揭示之「NWPP」)加上奧司他韋使存活率顯著提高，得到87.5%存活率。(見圖18)。

此等結果顯示，在使用本發明單株抗體的組合療法期間，與奧司他韋(神經胺糖酸苷酶抑制劑)組合使用對治療A型流感病毒感染產生協同作用。

實例10. 本發明之抗血球凝集素抗體在雪貂H5N1 A型流感病毒感染模型中表現優於奧司他韋

雪貂A型流感病毒感染模型常用於檢查抗流感治療劑之預防及治療功效。認為雪貂是人類A型流感病毒感染之臨床相關動物模型。(參見Matsuoka等人, (2009) *Current Protocols in Microbiology*, 第15章, 第15G 12單元)。

為檢查mAb 39.29 D8C2及mAb 81.39 B1C1針對雪貂中之H5N1 A型流感病毒之人類分離株之活體內功效，進行以下研究。雪貂H5N1

研究係在Lovelace Respiratory Research Institute (Albuquerque, NM)根據合約完成。用 1×10^3 pfu 鼻內劑量之高病毒性 H5N1 A/Vietnam/1203/04 A型流感病毒株(LD90劑量)攻擊雄性雪貂(*Mustela putorius furo*)。感染動物48或72小時，然後靜脈內接受抗體或經口管飼接受奧司他韋(Tamiflu®)。對照物處理之動物接受25 mg/kg靜脈內劑量之mAb gD5237 (對HSV之醣蛋白D具有特異性之單株抗體)。經抗流感處理之動物在流感病毒感染後48或72小時接受25 mg/kg靜脈內劑量之mAb 39.29 D8C2或mAb 81.39 B1C1。各抗體處理組包括10隻雪貂。奧司他韋處理之動物接受25 mg/kg之每天兩次經口劑量持續5天。每天監測動物之體重降低、發燒及體況。

與H5N1感染一致，大部分受感染雪貂至感染後48小時顯示上呼吸道疾病之早期跡象。正如在致死劑量之H5N1情況下所料，陰性對照抗體處理組至接種後14天展現90%死亡率。(參見圖19A及19B)。

相比之下，在流感病毒感染後48或72小時接受單次劑量之mAb 39.29 D8C2之雪貂分別顯示80%及90%存活率(20%及10%死亡率)。(參見圖19A)。同樣，在感染後48或72小時接受單次劑量之mAb 81.39 B1C1之雪貂分別顯示100%及80%存活率(0%及20%死亡率)。(參見圖19B)。不論治療開始時間如何，奧司他韋處理之組均顯示50%死亡率。

此等結果顯示，本發明之廣泛中和性抗血球凝集素抗體在治療雪貂之嚴重A型流感病毒H5N1感染時具有高度保護性且在A型流感病毒感染後48及72小時投與時表現優於奧司他韋。

實例11. 結晶及資料收集

為檢查本發明抗體之血球凝集素交叉反應性之結構基礎，如下使 mAb 39.29 NCv1 Fab 片段與來自人類 A 型流感病毒株 A/Perth/16/2009之重組血球凝集素H3共結晶。

蛋白質表現及純化

爲更好地瞭解血球凝集素中和之結構基礎，如下測定在與血球凝集素之複合物中mAb 39.29 NCv1 Fab片段之晶體結構。將編碼Perth H3血球凝集素之胞外域(H3HA， A/Perth/16/2009， 胺基酸殘基25-520 (對於全長血球凝集素H3 (H3HA)胺基酸序列爲SEQ ID NO:226)的核酸與以下一起選殖入pACGP67載體(BD Biosciences)中：凝血酶裂解位點(LVPRGS， SEQ ID NO:106)、三聚「摺疊子(foldon)」序列(PGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLG， SEQ ID NO:107)及C末端6xHis標籤(SEQ ID NO:108)。藉由用H3HA-pACGP67載體及線性化桿狀病毒DNA (Pharmingen)共轉染Sf9細胞產生重組桿狀病毒。

爲產生重組H3HA蛋白，用重組桿狀病毒使用MOI 1感染粉紋夜蛾(*Trichoplusia ni*) PRO細胞且在27°C下生長72小時。細胞上清液經50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM CaCl₂及1 mM NiCl₂處理，隨後進行離心及過濾。接著，濃縮培養基且藉由切向流過濾將緩衝液換成含有20 mM咪唑之10 mM Tris pH 8.0及150 mM NaCl (TBS)，且用Ni瓊脂糖捕獲蛋白質並溶離至含有200 mM咪唑之TBS中。將摺疊子標籤用凝血酶裂解隔夜，且濃縮H3HA並在於TBS中平衡之Superdex 200 16/60尺寸排阻管柱上進一步純化。

爲產生血球凝集素-Fab複合物，使mAb 39.29 NCv1 Fab (在PhoA啓動子之控制下)在30°C下於大腸桿菌中表現隔夜。藉由在6,000 rpm下離心15分鐘使細胞形成離心塊且藉由在補充有25 mM EDTA及1 mM PMSF之PBS中微流體化來溶解。藉由在4°C下以10,000 rpm離心1小時來移除細胞碎片。使所得上清液穿過蛋白質G管柱且用0.58%乙酸溶離Fab。藉由SP瓊脂糖凝膠層析使用0至1 M NaCl/20 mM MES (pH 5.5)之梯度達成對mAb 39.29 NCv1 Fab之進一步純化。爲產生HA/39.29複合物，將H3HA與過量mAb 39.29 NCv1 Fab一起培育隔

夜，隨後濃縮且於TBS中進行S200尺寸排阻層析以分離複合物。將複合物濃縮至10 mg/ml用於結晶試驗。

結晶

使用40% PEG 300作為沈澱劑(條件C6，JCSG+稀疏矩陣篩檢，Qiagen)，在0.1 M磷酸鹽/檸檬酸鹽緩衝液(pH 4.2)中發現H3HA/39.29 NCv1 Fab複合物之晶體產生。使繞射品質晶體最終在19°C下在含有0.1 μ l蛋白質及0.1 μ l 0.1 M磷酸鹽/檸檬酸鹽(pH 4.2)、40% PEG 300及0.7% 1-丁醇之懸吊液滴中生長。在母液中對晶體進行低溫護，隨後進行急驟冷凍且儲存於液氮中。在加拿大光源光束線(Canadian Light Source beamline) CMCF-08ID處在低溫冷卻條件下收集資料且使用MOSFLM及SCALA處理。晶體屬於I213空間群，且單位晶胞尺寸為 $a=b=c=204.4$ 且 $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ 。

結構測定

使用H3HA (PDB 3SDY)之結構作為搜尋模型，藉由用PHASER進行分子置換來獲得初始相。隨後，分別使用PHASER置放Fab之Fc及Fv部分，且使用Phenix進行初始多輪剛體改進。使模型經歷反覆若干輪COOT調整及模擬黏接、配位及使用Phenix之b因子改進。使用Phenix之碳水化合物加載(CarboLoad)封裝添加在Asn連接糖基化位點所發現之糖分子，且使用REFMAC5進行最後多輪改進。分別以19.9%及25.9%之R/Rfree值以3.1 Å改進最後模型。由Molprobity計算之拉瑪錢德朗(Ramachandran)統計資料表明，89.7%之殘基存在於具有1.1%離群值之有利區域中。使用蛋白質界面、表面及組裝(PISA)軟體分析接觸且用PYMOL製出結構圖。

實例12. 對H3血球凝集素上之39.29抗原決定基之結構表徵

如上文在實例11中所述，使mAb 39.29 NCv1 Fab片段與來自人類A型流感病毒株A/Perth/16/2009之重組H3血球凝集素共結晶。以3.1 Å

之解析度測定抗體/血球凝集素複合物之晶體結構。A/Perth/16/2009 H3血球凝集素之整體結構類似於預先確定之血球凝集素結構，除了HA2螺旋1/螺旋2連接子之微小重排及無序。已預先在較低pH結晶條件下看到位於此等位置之無序，其與在pH 4.2下結晶之此複合物一致(Ekiert等人, (2011) *Science* 333:843-850)。抗體/HA複合物之晶體結構顯示單一mAb 39.29 Fab分子結合至未裂解之H3 HA三聚體之各單體。mAb 39.29 NCv1 Fab片段之輕鏈與重鏈片段均完全解析，從而允許仔細檢查Fv與HA之相互作用。

mAb 39.29 NCv1之抗原決定基經測定位於H3血球凝集素之莖部區域上，大致位於HA2螺旋A頂部上。血球凝集素之此莖部區域首先鑑別為表現群1血球凝集素亞型之A型流感病毒的廣泛中和性抗原決定基(Ekiert等人, (2009) *Science* 324:246-251；Sui等人, (2009) *Nature Structural & Molecular Biology* 16:265-273)，且最近鑑別為攜帶群1及群2血球凝集素亞型之A型流感病毒株的中和性抗原決定基(Corti等人, (2011) *Science* 333:850-856)。mAb 39.29 NCv1抗體使用大量重鏈及輕鏈接觸埋覆約1175 Å²之血球凝集素莖部表面積。mAb 39.29 NCv1之重鏈有助於主要經由延長之疏水性CDRH3環結合，該環插入靠近HA2螺旋A之非極性淺凹槽中且位於在Asn54處之保守性群2血球凝集素糖基化位點下方。此CDRH3環使Phe99側鏈延伸出去以與H3血球凝集素Thr334、Ile390及Ile393相互作用，同時與連接至H3血球凝集素Asn54之GlcNAc形成主鏈極性接觸。mAb 39.29 NCv1之CDRH3環亦在Gly100處形成β轉角，其可藉由Val98與Ile100A之間的環間主鏈接觸而穩定化。Ile100A面朝下以與保守性H3血球凝集素Trp366相互作用，而Val98及Pro100C亦與H3血球凝集素莖部形成凡得瓦爾力(van der Waals)接觸。位於重鏈/輕鏈界面之Pro100D及Trp100E將長CDRH3環封端且起著使環錨定就位之作用。

mAb 39.29 NCv1之輕鏈亦顯著促進與H3血球凝集素莖部相互作用，與具有所有三個輕鏈CDR環以及構架殘基之H3血球凝集素莖形成接觸。在約1100 Å²血球凝集素埋覆表面積中，約60%係由輕鏈促成（輕鏈及重鏈分別為640 Å²相對於480 Å²）。CDRL1 Asn32與H3 HA2螺旋A殘基Asp391及Asn394形成氫鍵，同時CDRL1 His31抵靠H3血球凝集素Asn376側鏈堆疊。CDRL2環中之Ser52亦與Asn398形成極性接觸。在CDRL3環內，Asn93主鏈接觸Asp391，同時Trp94與HA2螺旋A中之Lys384形成陽離子- π 相互作用。有趣的是，mAb 39.29亦與血球凝集素主要經由IgKV3之 β 股6中之SGSGSG重複序列(SEQ ID NO:109)與H3血球凝集素多肽中之胺基酸殘基403至405的主鏈相互作用形成多個構架接觸。mAb 39.29 NCv1之Ser67亦與H3血球凝集素之Asp48及Thr404形成極性相互作用。

所有三個mAb 39.89 NCv1輕鏈CDR環均有助於H3 HA莖部抗原決定基之結合，佔總埋覆表面積之約60%。輕鏈接觸之此較大依賴性在已知群1及群2血球凝集素結合及中和抗體中為特有的，其中抗體F16v3輕鏈僅促成20%之埋覆表面積且抗體CR9114輕鏈不與抗原決定基形成接觸。

雖然在結構上為保守的，但群1及群2血球凝集素亞型在初級胺基酸序列層面上具有顯著分歧。為比較mAb 39.29 NCv1 H3HA接觸殘基與其他血球凝集素亞型，吾人將流感病毒A/Perth/16/2009之H3血球凝集素之胺基酸序列與以下其他流感病毒株之代表性血球凝集素胺基酸序列比對：A/California/07/2009之H1HA；A/Japan/305/1957之H2HA；A/Vietnam/1203/2004之H5HA；及A/雞/NSW/1/1997之H7HA。A/Perth/16/2009之H3血球凝集素在晶體結構中之胺基酸編號與比對中所用之血球凝集素H3序列匹配。使用clustalW及對應於以下之胺基酸序列產生血球凝集素序列比對：A/California/07/2009之血球

凝集素H1、A/Japan/305/1957之血球凝集素H2、A/Perth/19/2009之血球凝集素H3、A/Vietnam/1203/2004之血球凝集素H5及A/雞/NSW/1/1997之血球凝集素H7。使用晶體結構測定39.29 NCv1 Fab片段與血球凝集素H3之莖部之間的接觸殘基。

比對呈現於圖20中。血球凝集素接觸殘基(以灰色形成陰影)定義為距離mAb 39.29 NCv1 4.5 Å內之殘基。大於50%之可用表面積由mAb 39.29 NCv1 Fab埋覆之各胺基酸殘基用星號標出。

在顯著促成mAb 39.29 NCv1結合至此抗原決定基之接觸殘基當中，觀測到高度序列保守性。(參見圖20)。此觀測結果表明，mAb 39.29 NCv1經由與上述晶體結構中所見相同之莖部抗原決定基結合群1及群2血球凝集素分子。此抗原決定基類似於關於FI6v3抗血球凝集素抗體所鑑別之血球凝集素抗原決定基(Corti等人, (2011), 同上)。然而，mAb 39.29 NCv1相對於血球凝集素莖部以不同於FI6v3之取向結合。對與HA之複合物中的39.29 NCv1、F16v3及CR9114結構之比較顯示，所有三種抗體均結合包括HA2螺旋A及相鄰非極性基團的抗原決定基。然而，三種抗體各具有獨特結合取向，其中各重鏈結合至HA上之相似形態位置，但輕鏈位置與39.29 NCv1相比轉動約60° (F16v3) 或約120° (CR9114)。亦為mAb 39.29 NCv1所特有的，β股6構架中之IgKV3輕鏈SGSGSG重複(SEQ ID NO:109)與H3 HA形成接觸。因此，39.29結構代表結合此高度保守性抗原決定基的第三種方案且鞏固了接合HA2螺旋A對於A型流感病毒之廣泛中和的重要性。

在與來自人類A型流感病毒株A/Perth/16/2009之H3血球凝集素之複合物中之mAb 39.29的結晶學資料顯示以下接觸位置：34、36、54、70、292、294、305、307、334、363、364、365、366、379、380、382、383、384、386、387、390、391、393、394、395、397、398、401、403、404及405。抗體FI6v3顯示以下接觸位置：334、

352、356、363、364、365、366、381、383、384、386、387、388、390、391、393、394、397、398、401及402。胺基酸殘基位置對應於來自A型流感病毒株A/Perth/16/2009之H3血球凝集素(SEQ ID NO:226)。(參見國際申請公開案第WO 2010/010466號及第WO 2013/011347號；Corti等人(2011) Science 333:850-856)。儘管觀測到一些重疊，但mAb 39.29所顯示之血球凝集素內接觸位置編號比FI6v3大。

mAb 39.29 NCv1及FI6v3抗體CDR無序列同源性且兩種抗體以不同方式結合相似但不相同的莖部抗原決定基的事實表明，抗體結合保守性莖部抗原決定基且廣泛中和A型流感病毒存在多種方式。

實例13. 競爭性ELISA

使用來自流感病毒A/WSN/1933之血球凝集素H1及來自流感病毒A/Hong Kong/8/1968之血球凝集素H3進行競爭性ELISA分析。使塗有血球凝集素之ELISA盤結合多種濃度(X軸)之測試抗體，然後添加飽和濃度之生物素標記mAb 39.29。若測試抗體與mAb 39.29競爭結合血球凝集素抗原決定基，則生物素ELISA信號(Y軸)隨著測試抗體濃度增大而降低。將結合資料用非線性劑量反應曲線擬合以測定EC₅₀值(以nM計)。

根據製造商推薦方案(Sulfo-NHS-LC-LC, Pierce, Rockford, IL)經由胺偶合對mAb 39.29 IgG進行生物素化。生物素化mAb之最終儲備濃度為13.2 mM。為確定最佳使用濃度，針對經固著之來自A型流感病毒A/WSN/1933之H1血球凝集素及來自A型流感病毒A/Hong Kong/8/1968之H3血球凝集素連續滴定生物素化39.29。將重組血球凝集素H1及H3蛋白於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中稀釋至2 µg/ml且分配(100 µl)於96孔Nunc Maxisorp盤(Nunc, Rochester, NY)上。將培養盤在4°C下塗佈隔夜，在PBS中沖洗，且接著在室溫下用含有1%牛血清白蛋白

(BSA, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)之PBS阻斷1小時。

接著，各培養盤接受100 μ l之經連續稀釋之生物素化mAb 39.29，其初始濃度為88 nM且於含有1.0% BSA及0.05%聚山梨醇酯20 (Sigma-Aldrich)之PBS中以1/3稀釋倍數進行稀釋。培育一小時後，洗滌培養盤且接著在室溫下用100 μ l之抗生蛋白鏈菌素結合之辣根過氧化酶(Caltag Laboratories, Carlsbad, CA)之1:5000稀釋液培育30分鐘。培育之後，洗滌培養盤且用100 μ l之TMB受質(Kirkegaard and Perry Laboratories, Inc. Gaithersburg, MD)顯色。在SpectraMax讀盤器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上，在外徑450 nM下讀盤。生物素化mAb之最佳濃度經測定為1 nM。

將多種濃度(X軸)之本發明單株抗體39.18、36.89、81.39、39.29、mAb 9、mAb 23及對照物IgG在室溫下用塗有血球凝集素之培養盤培育30分鐘。初始濃度為200 nM，隨後為3倍連續稀釋液。添加生物素化mAb 39.29至最終次飽和濃度為1 nM。培育一小時後，洗滌培養盤且用100 μ l之抗生蛋白鏈菌素結合之辣根過氧化酶之1:5000稀釋液培育45分鐘。洗滌培養盤且接著用TMB溶液顯色。若測試抗體與mAb 39.29競爭結合HA抗原決定基，則生物素ELISA信號(Y軸)隨著測試抗體濃度增大而降低。將結合資料用非線性劑量反應曲線擬合以測定EC₅₀值(以nM計)。

圖21A及21B顯示mAb結合至來自A/NWS/1933之H1HA (圖21A)或來自A/HK/8/1968之H3HA (圖21B)之競爭性ELISA分析結果。結果顯示，mAb 39.29、mAb 81.39、mAb 39.18及mAb 36.89均結合至重疊血球凝集素莖部抗原決定基(圖21A及21B)。特定言之，mAb 81.39及mAb 39.18與mAb 39.29競爭結合血球凝集素H1之莖部(圖21A)，而mAb 81.39及mAb 36.89與mAb 39.29競爭結合血球凝集素H3上之所鑑別莖部抗原決定基(圖21B)。

藉由使用競爭性ELISA分析，證明單株抗體81.39、39.18、36.89、mAb 9及mAb 23結合至藉由結構分析所鑑別之血球凝集素之高度保守性莖部抗原決定基。特定言之，mAb 81.39及mAb 39.18與mAb 39.29競爭結合群1 H1血球凝集素之莖部。另外，mAb 81.39、mAb 36.89、mAb 9及mAb 23與mAb 39.29競爭結合群2 H3血球凝集素上之所鑑別莖部抗原決定基。如所預測，由於mAb 39.18僅中和群1 A型流感分離株，故其不與mAb 39.29競爭結合群2血球凝集素上之抗原決定基。同樣，mAb 36.89、mAb 9及mAb 23僅中和群2 A型流感分離株，且因此不與mAb 39.29競爭結合群1 H1血球凝集素。此等實驗之資料進一步概述於下表3中。

表3

流感分離株	HA亞型	mAb 39.18	mAb 39.29	mAb 81.39	mAb 36.89	mAb 9	mAb 23
A/NWS/1933	Grp1/H1	0.88	2.8	2.15	-	-	-
A/HK/8/1968	Grp2/H3	-	2.54	4.21	1.32	8.42	1.84

EC₅₀以nM示出

- 表示EC₅₀ >200 nM

統計分析

使用JMP 9.0.2版軟體(SAS Institute)計算統計資料。使用對數秩檢驗來比較存活率實驗。P值<0.05視為顯著。使用Graphpad Prism 5.0版軟體對IC₅₀曲線及值作圖及計算。

雖然上文已出於清楚理解之目的藉助於說明及實例略為詳細地描述本發明，但該等描述及實例不應視為限制本發明之範疇。本文引用之所有專利及科學文獻的揭示內容均以全文引用的方式明確併入本文中。

【符號說明】

無

序列表

<110> 美商建南德克公司		
<120> 抗血球凝集素抗體及使用方法		
<130> P4982R1		
<140>		
<141>		
<150> 61/725,859		
<151> 2012-11-13		
<160> 245		
<170> PatentIn version 3.5		
<210> 1		
<211> 38		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> source		
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」		
<400> 1		
atcgtttcat aagcgcgccca ggtgcagctg gtgcagtc	38	
<210> 2		
<211> 38		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> source		
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」		
<400> 2		
atcgtttcat aagcgcgccca gttcaccitg aaggagtc	38	
<210> 3		
<211> 38		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> source		
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」		
<400> 3		
atcgtttcat aagcgcgcga ggtgcagctg gtggagtc	38	
<210> 4		
<211> 38		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> source		
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」		
<400> 4		
atcgtttcat aagcgcgccca ggtgcagctg gtggagtc	38	
<210> 5		

<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 5
atcgtttcat aagcgcgcga agtgcagctg gtggagtc 38

<210> 6
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 6
atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagctg caggagtc 38

<210> 7
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 7
atcgtttcat aagcgcgcca gctgcagctg caggagtc 38

<210> 8
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 8
atcgtttcat aagcgcgcga rgtgcagctg gtgcagtc 38

<210> 9
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 9
atcgtttcat aagcgcgcca ggtacagctg cagcagtc 38

<210> 10
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 10
atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagctg gtgcaatc 38

<210> 11
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 11
atcgtttcat aagcgcgcca ggtccagctt gtgcagtc 38

<210> 12
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 12
atcgtttcat aagcgcgcca gggtcagctg gtgcagtc 38

<210> 13
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 13
atcgtttcat aagcgcgcca ggtccagctg gtacagtc 38

<210> 14
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 14
atcgtttcat aagcgcgcca gatgcagctg gtgcagtc 38

<210> 15
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 15

atcgtttcat aagcgcgccca aatccagctg gtcgagtc	38
<210> 16 <211> 38 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 16 atcgtttcat aagcgcgcga ggtccagctg gtcgagtc	38
<210> 17 <211> 38 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 17 atcgtttcat aagcgcgcga ggtgcagctg ttggagtc	38
<210> 18 <211> 38 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 18 atcgtttcat aagcgcgcga ggtgcagctg gtggagac	38
<210> 19 <211> 38 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 19 atcgtttcat aagcgcgccca ggtgcagctc cagcagtc	38
<210> 20 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 20 gacattctac gagctagctg aggagacagt gaccagggt	39
<210> 21 <211> 39	

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 21
gacattctac gagctagctg aggagacggt gaccagggt 39

<210> 22
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 22
gacattctac gagctagctg aagagacggt gaccattgtc 40

<210> 23
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 23
gacattctac gagctagctg aggagacggt gaccgtgg 38

<210> 24
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 24
tctcctcagc tagcggtagc gccgggtccg gaggtggtagg ttctggcgggt ggtaggcagcg 60

acatccagwt gaccagtc 79

<210> 25
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 25
tctcctcagc tagcggtagc gccgggtccg gaggtggtagg ttctggcgggt ggtaggcagcg 60

atgtgtgat gactcagtc 79

<210> 26
<211> 79
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 26
tctccctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtgggtgg ttctggcgggt gg!ggcagcg 60
aaattgtgwt gacrcagtc 79

<210> 27
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 27
tctccctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtgggtgg ttctggcgggt gg!ggcagcg 60
atatgtgat gacccacac 79

<210> 28
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 28
tctccctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtgggtgg ttctggcgggt gg!ggcagcg 60
aaacgacact cacgcagtc 79

<210> 29
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 29
tctccctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtgggtgg ttctggcgggt gg!ggcagcg 60
aaattgtgcl gactcagtc 79

<210> 30
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 30
agttcatgcc atggttllga ttccacclt ggtccclt 38

<210> 31
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 31
agtcatgcc atggttttga tctccacctt ggtccc 36

<210> 32
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 32
agtcatgcc atggttttga tatccacttt ggtcccag 38

<210> 33
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 33
agtcatgcc atggttttga tctccagctt ggtccct 37

<210> 34
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 34
agtcatgcc atggttttaa tctccagtcg tgtccctt 38

<210> 35
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 35
tctcctcagc tagcggtagc ggcggttccg gaggtggtag tctggcggg ggtggcagcc 60
agtcigtgct gactcagcc 79

<210> 36
<211> 79
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 36

tcctccacagc tagcggtaggc ggcgggtccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

agtcgtggtg gacgcagcc 79

<210> 37

<211> 79

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 37

tcctccacagc tagcggtaggc ggcgggtccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

agtcgtggtg gacgcagcc 79

<210> 38

<211> 79

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 38

tcctccacagc tagcggtaggc ggcgggtccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

attctgccct gacgcagcc 79

<210> 39

<211> 79

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 39

tcctccacagc tagcggtaggc ggcgggtccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagct 60

cctatgwgct gacgcagcc 79

<210> 40

<211> 79

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 40

tcctccacagc tagcggtaggc ggcgggtccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagct 60

cttctgagct gacgcagga 79

<210> 41
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 41
tcctcagc tagcggtagc gccggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60
acgttatact gactcaacc 79

<210> 42
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

● <400> 42
tcctcagc tagcggtagc gccggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60
aggctgtgct gactcagcc 79

<210> 43
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 43
tcctcagc tagcggtagc gccggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagca 60
attttaigtct gactcagcc 79

<210> 44
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

● <220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 44
tcctcagc tagcggtagc gccggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60
agrcgtggt gacycagga 79

<210> 45
<211> 79
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 45	
tctccctcagc tagcggtaggc ggcggllccg gaggtggtagg llclggcggg ggtaggcagcc	60
wgcctgtgct gactcagcc	79
<210> 46	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 46	
agttcatgcc atggtagga cggtagcctt ggtagc	35
<210> 47	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 47	
agttcatgcc atggtagga cggtagcctt ggtagc	35
<210> 48	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 48	
agttcatgcc atggtagga cggtagcctt ggtagc	34
<210> 49	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 49	
atcgtttcat aagcgcgcsa	20
<210> 50	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 50	
agttcatgcc atggtagga t	21

<210> 51
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 51
agttcatgcc atggikagga c 21

<210> 52
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 52
gaagtagtcc ttgaccaggc ag 22

<210> 53
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 53
ctcagcgtca gggtytgct gag 23

<210> 54
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」

<400> 54
gggtktggtg gtcaccac 18

<210> 55
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 55
cagggtgcagc tggigcagtc lggggc 26

<210> 56
<211> 26
<212> DNA

<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 56	
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggc	26
<210> 57	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 57	
cagggtcacct tgaaggagtc tgggtcc	26
<210> 58	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 58	
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggg	26
<210> 59	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 59	
cagggtgcagc tgcaggagtc gggccc	26
<210> 60	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 60	
gagggtgcagc tgggtgcagtc tgg	23
<210> 61	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	

<400> 61
 caggtacagc tgcagcagtc aggtcc 26

<210> 62
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 62
 caggtgcagc tggtagcaatc tgg 23

<210> 63
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

● <400> 63
 ghcatccrgw tgacccagtc tc 22

<210> 64
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 64
 gatrttctga tgacacagtc tc 22

<210> 65
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> 人工序列

● <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 65
 gaaatwgtrw tgacrcagtc tc 22

<210> 66
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 66
 gacatcgtga tgacccagtc tcc 23

<210> 67
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 67
gaaacgacac tcacgcagtc tc 22

<210> 68
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 68
gawrtlglgm tgacwcagtc tc 22

<210> 69
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 69
cagtcctgty tgackcagcc rccctc 26

<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 70
cagtcctgcc tgactcagcc t 21

<210> 71
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 71
tcctatgagc tgacwcagsh vccckc 26

<210> 72
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 72 cagcctgtgc tgactcattc vccctc	26
<210> 73 <211> 26 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 73 cagcctgtgc tgactcagcc aacttc	26
<210> 74 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 74 aatllttaigc tgactcagcc ccac	24
<210> 75 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 75 caggctgtgg tgactcagga gcc	24
<210> 76 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 76 cagactgtgg tgacccagga gcc	23
<210> 77 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	

<400> 77 cagcctgtgc tgactcagcc acc	23
<210> 78 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 78 gcagcccagg gcsgcigtgc	20
<210> 79 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 79 gcacacaaca gaggcagttc cag	23
<210> 80 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 80 cttgragctc ctacagaggag	20
<210> 81 <211> 66 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 81 ccaccatggg atggtcatgt atcatccitt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt cacagg	60 66
<210> 82 <211> 72 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <221> source <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 82 ccaccatggg atggtcatgt atcatccitt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60

cacagatcac ct	72
<210> 83	
<211> 65	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 83	
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60
cacag	65
<210> 84	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 84	
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60
cagagg	66
<210> 85	
<211> 78	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 85	
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60
cacagggtgca gctgcagg	78
<210> 86	
<211> 70	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」	
<400> 86	
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60
cagagggtgca	70
<210> 87	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> source	

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 87
ccaccatggg atggatcatgt atcatcccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cacagggtaca gc 72

<210> 88
<211> 70
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 88
ccaccatggg atggatcatgt atcatcccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cacagggtgca 70

<210> 89
<211> 95
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 89
ccaccatggg atggatcatgt atcatcccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cagacatcca galgacccag tctccatcct ccttg 95

<210> 90
<211> 95
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 90
ccaccatggg atggatcatgt atcatcccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cagatatgt gatgactcag tctcactc cctgc 95

<210> 91
<211> 101
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 91
ccaccatggg atggatcatgt atcatcccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cagaaatgt gtlgacacag tctccagcca cctgtcttt g 101

<210> 92
<211> 101

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 92

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagacatcgt gatgaccag tctccagact ccttggctgt g 101

<210> 93

<211> 88

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 93

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagaaacgac actcacgcag tctccagc 88

<210> 94

<211> 94

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 94

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagaaattgt gctgactcag tctccagact ttcg 94

<210> 95

<211> 88

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 95

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacagtctgt gytgackcag ccrccctc 88

<210> 96

<211> 83

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 96

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacagtcctgc cctgactcag cct 83

<210> 97
<211> 88
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 97
ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
catcctatga gctgacwcag shvccckc 88

<210> 98
<211> 88
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 98
ccaccaiggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cacagccctgt gctgactcar tcvccctc 88

<210> 99
<211> 88
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 99
ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
cacagccctgt gctgactcag ccaacttc 88

<210> 100
<211> 86
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 100
ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
caaattttat gctgactcag cccccac 86

<210> 101
<211> 86
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 101
 ccaccalggg atggatcatgt atcatccitt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
 cacaggcigt ggtgactcag gagccc 86

<210> 102
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 102
 ccacatggg atggatcatgt atcatccitt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
 cacagactgt ggtgaccag gagcc 85

<210> 103
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> 人工序列

● <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 103
 ccacatggg atggatcatgt atcatccitt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60
 cacagccigt gctgactcag ccacc 85

<210> 104
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 104
 gccaggggga agaccgatg 19

● <210> 105
 <211> 59
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成引子」

<400> 105
 ctgggataga agttattcag caggcacaca acagaagcag ttccagattt caactgctc 59

<210> 106
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 106
Leu Val Pro Arg Gly Ser
1 5

<210> 107
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 107
Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
1 5 10 15

Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly
20 25 30

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成6xHis標籤」

<400> 108
His His His His His His
1 5

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 109
Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 110
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 110
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Phe Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 111
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> 註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 111
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Phe Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 112
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 112
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 113
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<21> source

<23> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 113

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 114

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<23> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Phe Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
 100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 115
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 115
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Phe Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 116
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 116
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 117
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 117
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 118
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 118
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 119
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 119
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 120
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 120
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Phe Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345

<210> 121
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 121

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 122
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 122
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 123
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」
 <400> 123
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp His Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 124
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 124
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 125
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 125
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 126
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 126
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro

85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

 <210> 127
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> 註解=「人工序列之描述：合成多肽」

 <400> 127
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
 20 25 30

 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro
 85 90 95

 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

 <210> 128

<211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 128
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 129
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 129
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 130
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 130
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 131
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 131

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 132

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 132

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 133

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 134
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 134
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 135
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 135
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 136
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 136
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> 註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 137
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
 100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 138
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 138
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 139

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 139

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 140
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 140
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 141
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 142
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 143
<211> 216
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 143

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 144

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 144

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 145
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 146
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 146
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 147
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr

20					25					30					
Ala	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35						40					45			
Thr	Leu	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ala	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
	65					70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Val	Pro	Gly	Pro	Val	Phe	Gly	Ile	Phe	Pro	Pro	Trp	Ser	Tyr	Phe
			100					105						110	
Asp	Asn	Trp	Gly	Gln	Gly	Ile	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
			115				120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
	145					150					155				160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			180					185						190	
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
			195				200					205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
	210					215					220				
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
	225					230					235				240
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			245						250					255	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
			260					265					270		
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
		275					280					285			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
	290					295					300				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
	305					310					315				320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 148
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 148
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 149
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 149
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 150
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 150
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Phe Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 151
 <211> 216
 <212> PKT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 151
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Tyr Pro Pro
 85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 152
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 152
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Tyr Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 153
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 153
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 154
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」
 <400> 154
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 155
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Asn Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Asp Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 156
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 156
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Asn Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Asp Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 157
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 157
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Gly Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 158
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 158
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Gly Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 159
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 159
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Lys Asn Phe
 50 55 60
 Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Met Ile Gln Gly Val Val Thr Leu Tyr Leu Arg Pro Gly
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

 <210> 160
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

 <400> 160
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Lys Asn Phe
 50 55 60
 Glu Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Met Ile Gln Gly Val Val Thr Leu Tyr Leu Arg Pro Gly

100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

 <210> 161
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

 <400> 161
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Trp
 20 25 30

 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Lys Val Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Thr Ser Asn Ser Gln
 85 90 95

 Gly Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

 <210> 162

<211> 109
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 162
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Val Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Thr Ser Asn Ser Gln
 85 90 95

Gly Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 163
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 163
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ala Tyr
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Asp Arg Leu Ile Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Trp Arg Ala Ala Ala Val Ile Met Asp Gln Phe Tyr Lys Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Arg Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ala Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr

405

410

415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys
 450

<210> 164
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 164
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ala Tyr
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Asp Arg Leu Ile Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Trp Arg Ala Ala Ala Val Ile Met Asp Gln Phe Tyr Lys Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 165
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 165
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Tyr Asn
 20 25 30

Pro Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Thr Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 166
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 166
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Tyr Asn
20 25 30

Pro Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Thr Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 167
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 167
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Leu Ile Gly Thr Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Met Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr His Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Asp Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65 70 75 80

Phe Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Tyr Asn Trp Gly Ile Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Arg Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ala Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 168

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 168

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Leu Ile Gly Thr Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Met Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr His Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Asp Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65 70 75 80

Phe Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Tyr Asn Trp Gly Ile Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 169
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Pro Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
20 25 30

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 170
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 170
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Pro Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr
20 25 30

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 171
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 171
Ser Val Ser His
1

<210> 172
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 172
 Ser Val Asp Ser
 1

<210> 173
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 173
 Ser Val Ser Ser
 1

<210> 174
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 174
 Ser Val Asp His
 1

<210> 175
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 175
 Asn Phe Pro Pro
 1

<210> 176
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 176
 Asn Tyr Pro Pro
 1

<210> 177
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 177
 Asn Trp Pro Pro
 1

<210> 178
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 178
 Gly Phe Ala Phe His Asn Arg Ala Met His
 1 5 10

<210> 179
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 179
 Ala Leu Ile Tyr Phe Asp Gly Ser Lys Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly

<210> 180
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 180
 Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
 1 5 10 15

Asp His Trp

<210> 181
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>

<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 181
Ala Val Pro Gly Pro Ile Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
1 5 10 15

Asp His

<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 182
Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 183
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 183
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 184
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 185
Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp His Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 186
Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 187
Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

● <210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 188
Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

● <400> 189
Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 190
Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 191
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 191
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val His
1 5 10

<210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 192
Gly Pro Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val His
1 5 10

<210> 193
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 193
Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 194
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 194
Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
1 5 10 15

Asp Asn

<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 195
Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 196
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 197
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 197
Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 198
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 198
Gln His Tyr Ser Asn Phe Pro Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 199
Gln His Tyr Ser Asn Tyr Pro Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 200
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 200
Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 201
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 201
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 202
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 202
Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 203
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 204
Gly Ala Ser Thr Arg Asp Thr
1 5

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 205
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Met Tyr Thr
 1 5 10

<210> 206
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 206
 Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr Gly Ile Asn
 1 5 10

<210> 207
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 207
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Lys Asn Phe
 1 5 10 15

Glu Gly

<210> 208
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 208
 Ala Arg Ala Met Ile Gln Gly Val Val Thr Leu Tyr Leu Arg Pro Gly
 1 5 10 15

Asp Tyr Trp

<210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 209
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 210
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 210
Lys Val Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 211
Gln Arg Tyr Thr Ser Asn Ser Gln Gly Phe Thr
1 5 10

<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 212
Gly Tyr Thr Phe Asn Ala Tyr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 213
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 213
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 214
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 214
Val Arg Trp Arg Ala Ala Ala Val Ile Met Asp Gln Phe Tyr Lys Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 215
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 215
Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Tyr Asn Pro Val Ser
1 5 10

<210> 216
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 216
Ser Asn Thr Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 217
Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 218
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 218
Gly Gly Leu Ile Gly Thr Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 219
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 219
 Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr His Pro Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Ser

<210> 220
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 220
 Ala Arg Tyr Asn Trp Gly Ile Arg Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 221
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 221
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

<210> 222
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 222
 Lys Ile Ser Asn Arg Asp Ser
 1 5

<210> 223
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 223
 Met Gln Ala Thr His Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 224
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> A型流感病毒

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (239)..(240)
 <223> 任何氨基酸

<400> 224
 Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
 1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
 20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
 35 40 45

Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Arg Gly Val
 50 55 60

Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
 65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile
 85 90 95

Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
 100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
 115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Asp
 130 135 140

Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly Ala Lys Ser
 145 150 155 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro
 165 170 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
 180 185 190

Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu
 195 200 205

Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser Arg Tyr Ser
 210 215 220

Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val Arg Xaa Xaa
 225 230 235 240

Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys
 245 250 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg Tyr Ala Phe
 260 265 270
 Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asp Thr Pro
 275 280 285
 Val His Asp Cys Asn Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn
 290 295 300
 Thr Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Ile Thr Ile Gly Lys Cys
 305 310 315 320
 Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Lys Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg
 325 330 335
 Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350
 Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
 355 360 365
 His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 370 375 380
 Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
 385 390 395 400
 Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His
 405 410 415
 Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
 420 425 430
 Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
 435 440 445
 Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
 450 455 460
 Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
 465 470 475 480
 Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val
 485 490 495
 Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu
 500 505 510
 Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr
 515 520 525
 Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Val
 530 535 540
 Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
 545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 225
<211> 562
<212> PRT
<213> A型流感病毒

<400> 225
Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp
1 5 10 15

Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Met Val Asp
20 25 30

Thr Ile Leu Glu Arg Asn Val Thr Val Thr His Ala Lys Asp Ile Leu
35 40 45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro
65 70 75 80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Ser Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu
85 90 95

Lys Glu Asn Pro Arg Asp Gly Leu Cys Tyr Pro Gly Ser Phe Asn Asp
100 105 110

Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Lys His Phe Glu Lys
115 120 125

Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly
130 135 140

Gly Ser Arg Ala Cys Ala Val Ser Gly Asn Pro Ser Phe Phe Arg Asn
145 150 155 160

Met Val Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Asp Tyr Pro Val Ala Lys Gly
165 170 175

Ser Tyr Asn Asn Thr Ser Gly Glu Gln Met Leu Ile Ile Trp Gly Val
180 185 190

His His Pro Asn Asp Glu Thr Glu Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Asn Val
195 200 205

Gly Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Lys Arg Ser Thr
210 215 220

Pro Glu Ile Ala Thr Arg Leu Lys Val Asn Gly Gln Gly Gly Arg Met
225 230 235 240

Glu Phe Ser Trp Thr Leu Leu Asp Met Trp Asp Thr Ile Asn Phe Glu
245 250 255

Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Tyr Gly Phe Lys Ile Ser Lys
 260 265 270
 Arg Gly Ser Ser Gly Ile Met Lys Thr Glu Gly Thr Leu Glu Asn Cys
 275 280 285
 Glu Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Thr Thr Leu Pro
 290 295 300
 Phe His Asn Val His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr Val
 305 310 315 320
 Lys Ser Glu Lys Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Val Pro Gln
 325 330 335
 Ile Glu Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly
 340 345 350
 Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Ser Asn
 355 360 365
 Asp Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys Glu Ser Thr Gln Lys Ala
 370 375 380
 Phe Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn
 385 390 395 400
 Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Lys Glu Phe Ser Asn Leu Glu Arg Arg
 405 410 415
 Leu Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp Gly Phe Leu Asp Val Trp
 420 425 430
 Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met Glu Asn Glu Arg Thr Leu
 435 440 445
 Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Asp Lys Val Arg Met
 450 455 460
 Gln Leu Arg Asp Asn Val Lys Glu Leu Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe
 465 470 475 480
 Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Thr Gly Thr
 485 490 495
 Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu
 500 505 510
 Ile Lys Gly Val Lys Leu Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala
 515 520 525
 Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly Ser Leu Ser Leu Ala Ile Met Met Ala
 530 535 540
 Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile
 545 550 555 560

Cys Ile

<210> 226
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> A型流感病毒

<400> 226
 Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Leu Cys Leu Val Phe Ala
 1 5 10 15
 Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
 20 25 30
 His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp
 35 40 45
 Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
 50 55 60
 Gly Glu Ile Cys Asp Ser Pro His Gln Ile Leu Asp Gly Lys Asn Cys
 65 70 75 80
 Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro Gln Cys Asp Gly Phe Gln
 85 90 95
 Asn Lys Lys Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn
 100 105 110
 Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val
 115 120 125
 Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Asn Asn Glu Ser Phe Asn Trp Thr
 130 135 140
 Gly Val Thr Gln Asn Gly Thr Ser Ser Ala Cys Ile Arg Arg Ser Lys
 145 150 155 160
 Asn Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr His Leu Asn Phe Lys
 165 170 175
 Tyr Pro Ala Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Glu Gln Phe Asp Lys
 180 185 190
 Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Gly Thr Asp Lys Asp Gln Ile
 195 200 205
 Phe Leu Tyr Ala Gln Ala Ser Gly Arg Ile Thr Val Ser Thr Lys Arg
 210 215 220
 Ser Gln Gln Thr Val Ser Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Arg Val Arg
 225 230 235 240
 Asn Ile Pro Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly
 245 250 255

Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly
 260 265 270
 Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala
 275 280 285
 Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile
 290 295 300
 Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala
 305 310 315 320
 Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met
 325 330 335
 Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala
 340 345 350
 Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly
 355 360 365
 Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Arg Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
 370 375 380
 Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu
 385 390 395 400
 Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
 405 410 415
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr
 420 425 430
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu
 435 440 445
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
 450 455 460
 Glu Lys Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
 465 470 475 480
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser
 485 490 495
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
 500 505 510
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
 515 520 525
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
 530 535 540
 Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile
 545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 227
<211> 568
<212> PRT
<213> A型流感病毒

<400> 227
Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser
1 5 10 15

Asp Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Gln Val
20 25 30

Asp Thr Ile Met Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ala Gln Asp Ile
35 40 45

Leu Glu Lys Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Asp Leu Asp Gly Val Lys
50 55 60

Pro Leu Ile Leu Arg Asp Cys Ser Val Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn
65 70 75 80

Pro Met Cys Asp Glu Phe Ile Asn Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Val
85 90 95

Glu Lys Ala Asn Pro Val Asn Asp Leu Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Asn
100 105 110

Asp Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Arg Ile Asn His Phe Glu
115 120 125

Lys Ile Gln Ile Ile Pro Lys Ser Ser Trp Ser Ser His Glu Ala Ser
130 135 140

Leu Gly Val Ser Ser Ala Cys Pro Tyr Gln Gly Lys Ser Ser Phe Phe
145 150 155 160

Arg Asn Val Val Trp Leu Ile Lys Lys Asn Ser Thr Tyr Pro Thr Ile
165 170 175

Lys Arg Ser Tyr Asn Asn Thr Asn Gln Glu Asp Leu Leu Val Leu Trp
180 185 190

Gly Ile His His Pro Asn Asp Ala Ala Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gln
195 200 205

Asn Pro Thr Thr Tyr Ile Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Gln Arg
210 215 220

Leu Val Pro Arg Ile Ala Thr Arg Ser Lys Val Asn Gly Gln Ser Gly
225 230 235 240

Arg Met Glu Phe Phe Trp Thr Ile Leu Lys Pro Asn Asp Ala Ile Asn
245 250 255

Phe Glu Ser Asn Gly Asn Phe Ile Ala Pro Glu Tyr Ala Tyr Lys Ile
 260 265 270
 Val Lys Lys Gly Asp Ser Thr Ile Met Lys Ser Glu Leu Glu Tyr Gly
 275 280 285
 Asn Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Met Gly Ala Ile Asn Ser Ser
 290 295 300
 Met Pro Phe His Asn Ile His Pro Leu Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys
 305 310 315 320
 Tyr Val Lys Ser Asn Arg Leu Val Leu Ala Thr Gly Leu Arg Asn Ser
 325 330 335
 Pro Gln Arg Glu Arg Arg Arg Lys Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile
 340 345 350
 Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Gln Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr
 355 360 365
 Gly Tyr His His Ser Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Lys
 370 375 380
 Glu Ser Thr Gln Lys Ala Ile Asp Gly Val Thr Asn Lys Val Asn Ser
 385 390 395 400
 Ile Ile Asp Lys Met Asn Thr Gln Phe Glu Ala Val Gly Arg Glu Phe
 405 410 415
 Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Met Glu Asp
 420 425 430
 Gly Phe Leu Asp Val Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Met
 435 440 445
 Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu
 450 455 460
 Tyr Asp Lys Val Arg Leu Gln Leu Arg Asp Asn Ala Lys Glu Leu Gly
 465 470 475 480
 Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
 485 490 495
 Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala
 500 505 510
 Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
 515 520 525
 Ile Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala
 530 535 540
 Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly
 545 550 555 560

Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 228
<211> 562
<212> PRT
<213> A型流感病毒

<400> 228
Met Asn Thr Arg Ile Leu Ile Leu Thr Leu Thr Ala Val Ile His Thr
1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr
20 25 30

Lys Val Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr
35 40 45

Glu Thr Val Glu Gln Met Asn Ile Pro Arg Ile Cys Thr Lys Gly Lys
50 55 60

Lys Ala Ile Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Ile Val Thr Gly
65 70 75 80

Pro Pro Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Thr Ala Asp Leu Ile Ile
85 90 95

Glu Arg Arg Glu Gly Asn Asp Val Cys Tyr Pro Gly Lys Phe Val Asn
100 105 110

Glu Glu Ala Leu Arg Gln Ile Leu Arg Gly Ser Gly Gly Ile Asn Lys
115 120 125

Glu Thr Thr Gly Phe Thr Tyr Ser Gly Ile Arg Thr Asn Gly Val Thr
130 135 140

Ser Ala Cys Arg Arg Ser Glu Ser Ser Phe Tyr Ala Glu Met Lys Trp
145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Thr Asp Asn Ala Ala Phe Pro Gln Met Thr Lys Ser
165 170 175

Tyr Lys Asn Thr Arg Asn Glu Pro Ala Leu Ile Val Trp Gly Ile His
180 185 190

His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Asn Tyr Gln Gln Ser Phe Val Pro
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Arg Pro Gln Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile Asp
225 230 235 240

Phe His Trp Leu Ile Leu Asn Pro Asn Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe
245 250 255

Asn Gly Ala Phe Val Ala Pro Asp Arg Val Ser Phe Phe Lys Gly Glu
 260 265 270
 Ser Thr Gly Ile Gln Ser Glu Val Pro Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly
 275 280 285
 Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Thr Ser Asn Leu Pro Phe Gln
 290 295 300
 Asn Val Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln
 305 310 315 320
 Lys Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Ile Pro
 325 330 335
 Arg Lys Arg Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu
 340 345 350
 Asn Gly Trp Glu Gly Leu Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln
 355 360 365
 Asn Ser Gln Gly Glu Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser
 370 375 380
 Ala Ile Asp Gln Ile Thr Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr
 385 390 395 400
 Asn Gln Gln Phe Glu Leu Ile Asp Asn Glu Phe Asn Glu Val Glu Lys
 405 410 415
 Gln Ile Gly Asn Val Ile Asn Trp Thr Arg Asp Ser Ile Thr Glu Val
 420 425 430
 Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr
 435 440 445
 Ile Asp Leu Ala Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Tyr Glu Arg Val Arg
 450 455 460
 Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu
 465 470 475 480
 Ile Phe His Lys Cys Asp Asp Asp Cys Met Ala Ser Ile Arg Asn Asn
 485 490 495
 Thr Tyr Asp His Ser Thr Tyr Arg Glu Glu Ala Met Gln Asn Arg Leu
 500 505 510
 Lys Ile Asp Pro Val Lys Leu Ser Ser Gly Tyr Lys Asp Val Ile Leu
 515 520 525
 Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys Phe Leu Leu Leu Ala Ile Ala Met
 530 535 540
 Gly Leu Gly Phe Ile Cys Val Lys Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile
 545 550 555 560

Cys Ile

<210> 229
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> A型流感病毒

<400> 229

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn
 1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
 20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
 35 40 45

Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Arg Gly Val
 50 55 60

Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
 65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile
 85 90 95

Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
 100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
 115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Asp
 130 135 140

Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly Ala Lys Ser
 145 150 155 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro
 165 170 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
 180 185 190

Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu
 195 200 205

Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser Arg Tyr Ser
 210 215 220

Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
 225 230 235 240

Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys
 245 250 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg Tyr Ala Phe
 260 265 270
 Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asp Thr Pro
 275 280 285
 Val His Asp Cys Asn Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn
 290 295 300
 Thr Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Ile Thr Ile Gly Lys Cys
 305 310 315 320
 Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Lys Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg
 325 330 335
 Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350
 Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
 355 360 365
 His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Ser
 370 375 380
 Thr Gln Asn Ala Ile Asp Glu Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
 385 390 395 400
 Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn His
 405 410 415
 Leu Glu Lys Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
 420 425 430
 Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
 435 440 445
 Glu Arg Thr Leu Asp Tyr His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu
 450 455 460
 Lys Val Arg Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
 465 470 475 480
 Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Thr Cys Met Glu Ser Val
 485 490 495
 Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu
 500 505 510
 Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr
 515 520 525
 Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Val
 530 535 540
 Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
 545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 230
<211> 565
<212> PRT
<213> A型流感病毒

<400> 230
Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Tyr Ala Phe Val Ala Thr Asp
1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30

Val Asp Thr Ile Phe Glu Lys Asn Val Ala Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45

Leu Leu Glu Asp Arg His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys Gly Ile
50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Thr Gly Trp Leu Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Asp Ser Leu Leu Pro Ala Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95

Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Leu
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
130 135 140

Phe Asn Gly Val Thr Val Ser Cys Ser His Arg Gly Lys Ser Ser Phe
145 150 155 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Asp Ser Tyr Pro Lys
165 170 175

Leu Thr Asn Ser Tyr Val Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu
180 185 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Ser Ser Asp Glu Gln Gln Ser Leu Tyr
195 200 205

Ser Asn Gly Asn Ala Tyr Val Ser Val Ala Ser Ser Asn Tyr Asn Arg
210 215 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Lys Asp Gln His
225 230 235 240

Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile
245 250 255

Ile Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala
 260 265 270
 Leu Ser Arg Gly Phe Glu Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met
 275 280 285
 His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ser Ile Asn Ser
 290 295 300
 Asn Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro
 305 310 315 320
 Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn
 325 330 335
 Ile Pro Ser Ile Gln Tyr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe
 340 345 350
 Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His
 355 360 365
 His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr
 370 375 380
 Gln Asn Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu
 385 390 395 400
 Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu
 405 410 415
 Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu
 420 425 430
 Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu
 435 440 445
 Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Leu Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys
 450 455 460
 Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys
 465 470 475 480
 Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg
 485 490 495
 Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn
 500 505 510
 Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln
 515 520 525
 Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val
 530 535 540
 Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln
 545 550 555 560

Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 231
<211> 566
<212> PRT
<213> A型流感病毒

<400> 231
Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp
35 40 45

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln
85 90 95

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn
100 105 110

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val
115 120 125

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe Thr Trp Thr
130 135 140

Gly Val Thr Gln Asn Gly Gly Ser Asn Ala Cys Lys Arg Gly Pro Gly
145 150 155 160

Asn Gly Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Thr
165 170 175

Tyr Pro Val Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Asp Asn Phe Asp Lys
180 185 190

Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Ser Thr Asn Gln Glu Gln Thr
195 200 205

Ser Leu Tyr Val Gln Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Arg Arg
210 215 220

Ser Gln Gln Ser Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Trp Val Arg
225 230 235 240

Gly Gln Ser Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly
245 250 255

Asp Val Leu Val Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly
 260 265 270
 Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Ser Ser Asp Ala
 275 280 285
 Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile
 290 295 300
 Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala
 305 310 315 320
 Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met
 325 330 335
 Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala
 340 345 350
 Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly
 355 360 365
 Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
 370 375 380
 Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val
 385 390 395 400
 Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
 405 410 415
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr
 420 425 430
 Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu
 435 440 445
 Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
 450 455 460
 Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
 465 470 475 480
 Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser
 485 490 495
 Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
 500 505 510
 Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
 515 520 525
 Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
 530 535 540
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile
 545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 232
<211> 562
<212> PRT
<213> A型流感病毒

<400> 232
Met Asn Thr Gln Ile Leu Val Phe Ala Leu Val Ala Ser Ile Pro Thr
1 5 10 15

Asn Ala Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr
20 25 30

Lys Val Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr
35 40 45

Glu Thr Val Glu Arg Thr Asn Val Pro Arg Ile Cys Ser Lys Gly Lys
50 55 60

Arg Thr Val Asp Leu Gly Gln Cys Gly Leu Leu Gly Thr Ile Thr Gly
65 70 75 80

Pro Pro Gln Cys Asp Gln Phe Leu Glu Phe Ser Ala Asp Leu Ile Ile
85 90 95

Glu Arg Arg Glu Gly Ser Asp Val Cys Tyr Pro Gly Lys Phe Val Asn
100 105 110

Glu Glu Ala Leu Arg Gln Ile Leu Arg Glu Ser Gly Gly Ile Asp Lys
115 120 125

Glu Thr Met Gly Phe Thr Tyr Ser Gly Ile Arg Thr Asn Gly Thr Thr
130 135 140

Ser Ala Cys Arg Arg Ser Gly Ser Ser Phe Tyr Ala Glu Met Lys Trp
145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Thr Asp Asn Ala Ala Phe Pro Gln Met Thr Lys Ser
165 170 175

Tyr Lys Asn Thr Arg Lys Asp Pro Ala Leu Ile Ile Trp Gly Ile His
180 185 190

His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gly Ser Gly Asn
195 200 205

Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Asn Tyr Gln Gln Ser Phe Val Pro
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Arg Pro Gln Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile Asp
225 230 235 240

Phe His Trp Leu Ile Leu Asn Pro Asn Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe
245 250 255

Asn Gly Ala Phe Ile Ala Pro Asp Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys
 260 265 270
 Ser Met Gly Ile Gln Ser Glu Val Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly
 275 280 285
 Asp Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Ile Ser Asn Leu Pro Phe Gln
 290 295 300
 Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln
 305 310 315 320
 Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Ile Pro
 325 330 335
 Lys Arg Arg Arg Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu
 340 345 350
 Asn Gly Trp Glu Gly Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln
 355 360 365
 Asn Ala Gln Gly Glu Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser
 370 375 380
 Ala Ile Asp Gln Ile Thr Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr
 385 390 395 400
 Asn Gln Gln Phe Glu Leu Ile Asp Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu Arg
 405 410 415
 Gln Ile Gly Asn Val Ile Asn Trp Thr Arg Asp Ser Met Thr Glu Val
 420 425 430
 Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Met Glu Asn Gln His Thr
 435 440 445
 Ile Asp Leu Ala Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Tyr Glu Arg Val Lys
 450 455 460
 Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Glu Asp Gly Thr Gly Cys Phe Glu
 465 470 475 480
 Ile Phe His Lys Cys Asp Asp Asp Cys Met Ala Ser Ile Arg Asn Asn
 485 490 495
 Thr Tyr Asp His Ser Lys Tyr Arg Glu Glu Ala Ile Gln Asn Arg Ile
 500 505 510
 Gln Ile Asp Pro Val Lys Leu Ser Ser Gly Tyr Lys Asp Val Ile Leu
 515 520 525
 Trp Phe Ser Phe Gly Ala Ser Cys Phe Ile Leu Leu Ala Ile Ala Met
 530 535 540
 Gly Leu Val Phe Ile Cys Val Lys Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile
 545 550 555 560

Cys Ile

<210> 233
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> A型流感病毒

<400> 233

Met Glu Ala Arg Leu Leu Val Leu Leu Cys Ala Phe Ala Ala Thr Asn
 1 5 10 15

Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
 20 25 30

Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn
 35 40 45

Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys Gly Ile
 50 55 60

Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly
 65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Asp Leu Leu Leu Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile
 85 90 95

Val Glu Thr Ser Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
 100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
 115 120 125

Glu Lys Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Glu
 130 135 140

Thr Thr Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser Tyr Ala Gly Ala Ser Ser
 145 150 155 160

Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Ser Tyr Pro
 165 170 175

Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val Leu Val
 180 185 190

Leu Trp Gly Val His His Pro Pro Thr Gly Thr Asp Gln Gln Ser Leu
 195 200 205

Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Ser Val Gly Ser Ser Lys Tyr Asn
 210 215 220

Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln
 225 230 235 240

Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr
 245 250 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe
 260 265 270
 Ala Leu Asn Arg Gly Ser Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asp Ala Pro
 275 280 285
 Val His Asp Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro His Gly Ala Ile Asn
 290 295 300
 Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys
 305 310 315 320
 Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Ala Thr Gly Leu Arg
 325 330 335
 Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly
 340 345 350
 Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr
 355 360 365
 His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser
 370 375 380
 Thr Gln Asn Ala Ile Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile
 385 390 395 400
 Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn
 405 410 415
 Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe
 420 425 430
 Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn
 435 440 445
 Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Arg Asn Leu Tyr Glu
 450 455 460
 Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly
 465 470 475 480
 Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Ala Cys Met Glu Ser Val
 485 490 495
 Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu
 500 505 510
 Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr
 515 520 525
 Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu
 530 535 540
 Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
 545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 234
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 234
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe
100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 235
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 235
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 236
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 236
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 237
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 237
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 238
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 238
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 239
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 240
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 240
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 241
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> source
 <223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 241
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 242

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 242

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 243

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 243

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 244
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 244
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 245
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source

<223> /註解=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 245

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

發明摘要

※ 申請案號：102141135

※ 申請日：102/11/12

※IPC 分類：**C07K 16/10** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

【發明名稱】

抗血球凝集素抗體及使用方法

ANTI-HEMAGGLUTININ ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供抗血球凝集素抗體、包含抗血球凝集素抗體之組合物，及其使用方法。

【英文】

The present invention provides anti-hemagglutinin antibodies, compositions comprising anti-hemagglutinin antibodies, and methods of using the same.

圖式

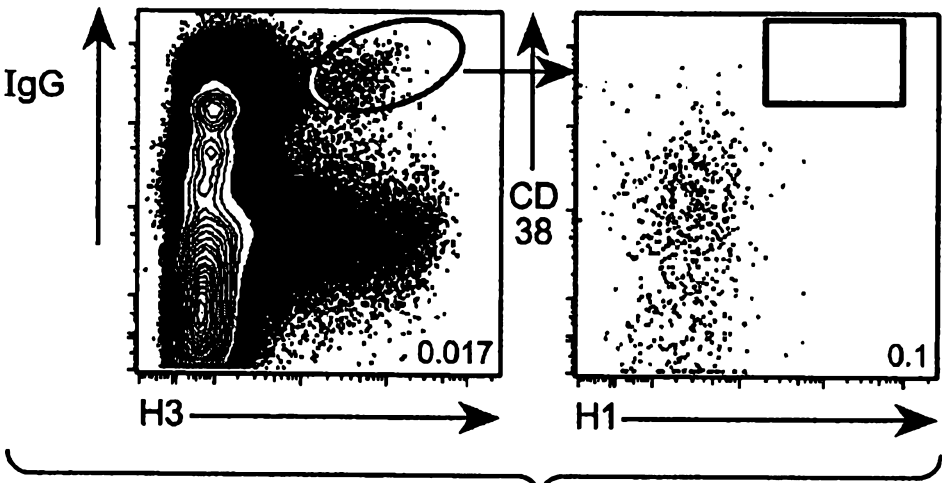


圖1A

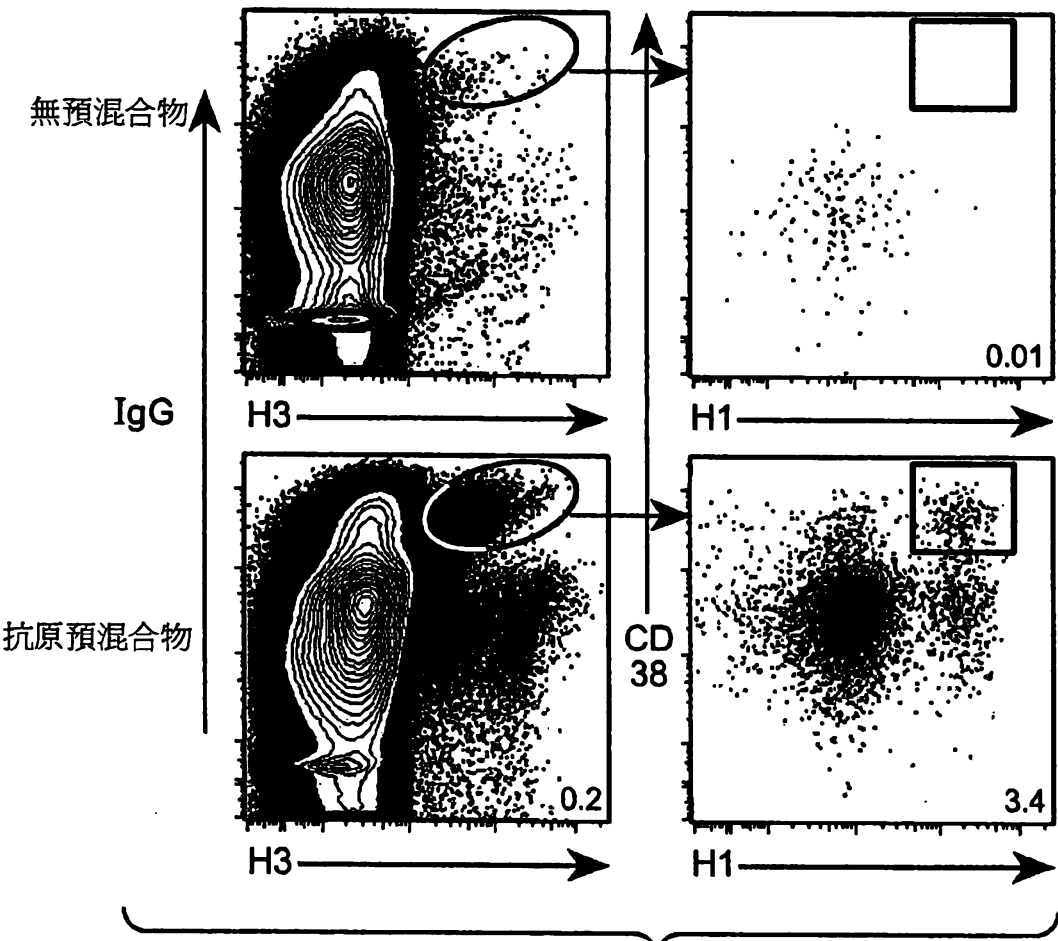


圖1B

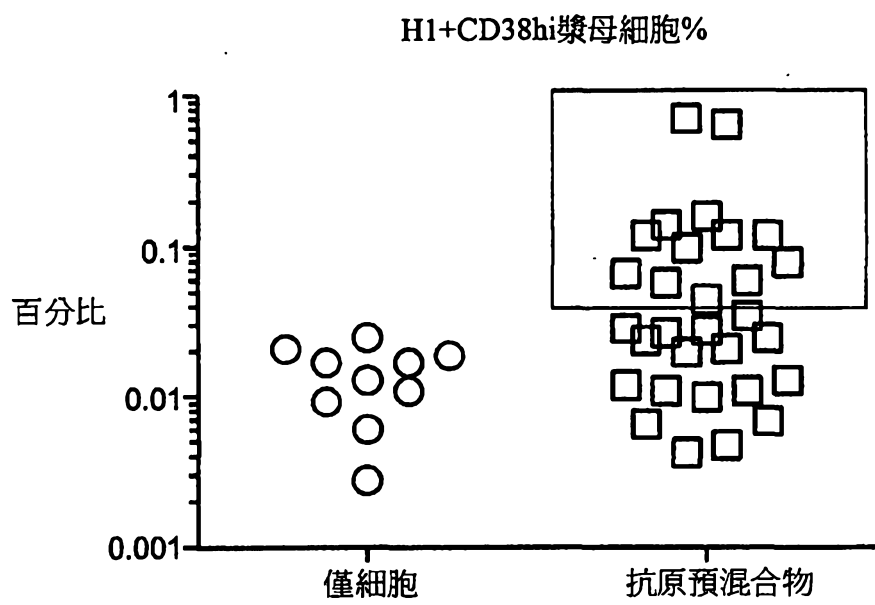


圖2

流感病毒株	HA 亞型	37.18		39.29		81.39		36.89		mAb 9		mAb 23	
		IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)
A/CA/7/2009	H1	1.1	0.75 - 1.6	2.5	2.0 - 3.1	2.1	1.1 - 3.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/Brisbane/59/2007	H1	2.3	1.8 - 3.0	1.9	1.2 - 2.9	0.65	0.46 - 0.94	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/Solomon/3/2006	H1	8.0	3.9 - 16.6	25.1	20.1 - 31.4	14.6a	12.3 - 17.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/New Caledonia/20/1999	H1	3.1	1.3 - 7.4	9.2	5.7 - 15.0	6.1	4.7 - 7.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/PR/8/1934	H1	1.2	0.81 - 1.9	2.0	1.3 - 3.3	1.9	1.2 - 3.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/Japan/305/1957	H2	2.4	1.4 - 4.1	6.0	4.4 - 8.1	3.7	2.4 - 5.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/Victoria/361/2011	H3	NA	NA	3.4	2.4 - 4.8	3.6	2.4 - 5.3	9.7	8.0 - 11.9	41.0	26.3 - 64.1	12.0	7.2 - 20.2
A/Perth/16/2009	H3	NA	NA	3.0	2.4 - 3.8	1.6	1.2 - 2.0	1.1	0.86 - 1.5	13.5	10.4 - 17.5	4.2	3.3 - 5.4
A/Brisbane/10/2007	H3	NA	NA	2.3	2.0 - 2.7	1.9	1.7 - 2.2	1.9	1.5 - 2.4	26.1	18.2 - 37.4	6.3	4.6 - 8.0
A/Wisconsin/67/2005	H3	NA	NA	1.3	0.88 - 1.8	0.81	0.64 - 1.0	1.6	0.81 - 3.3	7.3	4.5 - 11.9	0.85	0.58 - 1.3
A/Victoria/3/1975	H3	NA	NA	2.5	1.9 - 3.4	2.8	2.2 - 3.7	2.2	0.94 - 5.0	17.2	9.3 - 31.9	3.7	2.3 - 6.0
A/Port Chalmers/1/1973	H3	NA	NA	2.2	1.6 - 3.1	1.5	1.1 - 1.9	1.9	0.75 - 4.6	18.4	12.5 - 26.9	2.4	1.5 - 3.8
A/HK/8/1968	H3	NA	NA	45.1	25.7 - 79.2	26.3	14.5 - 47.8	34.7	19.8 - 60.7	843	295 - 2406	336	240 - 470
A/Aichi/2/1968	H3	NA	NA	35.0	21.1 - 58.0	7.3	3.7 - 14.1	13.9	8.2 - 23.4	1172	589 - 2330	271	176 - 419

圖3

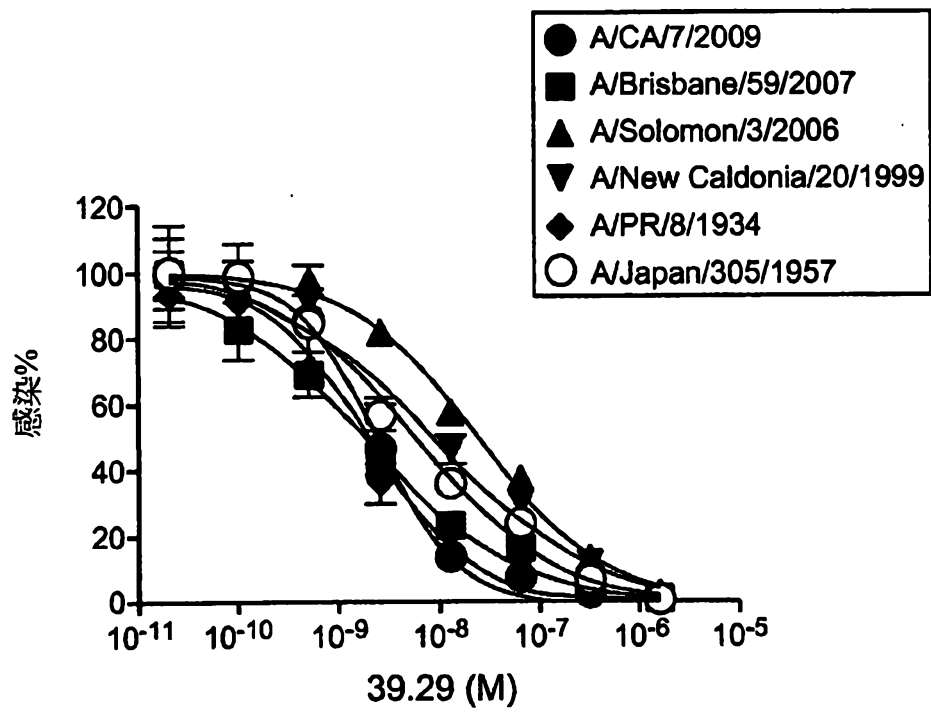


圖4A

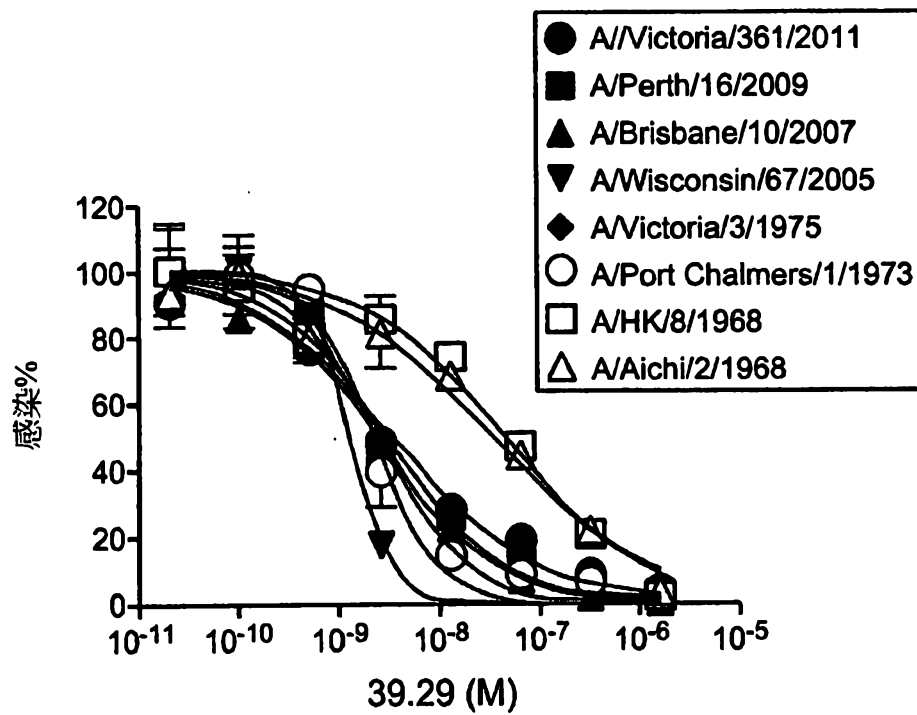


圖4B

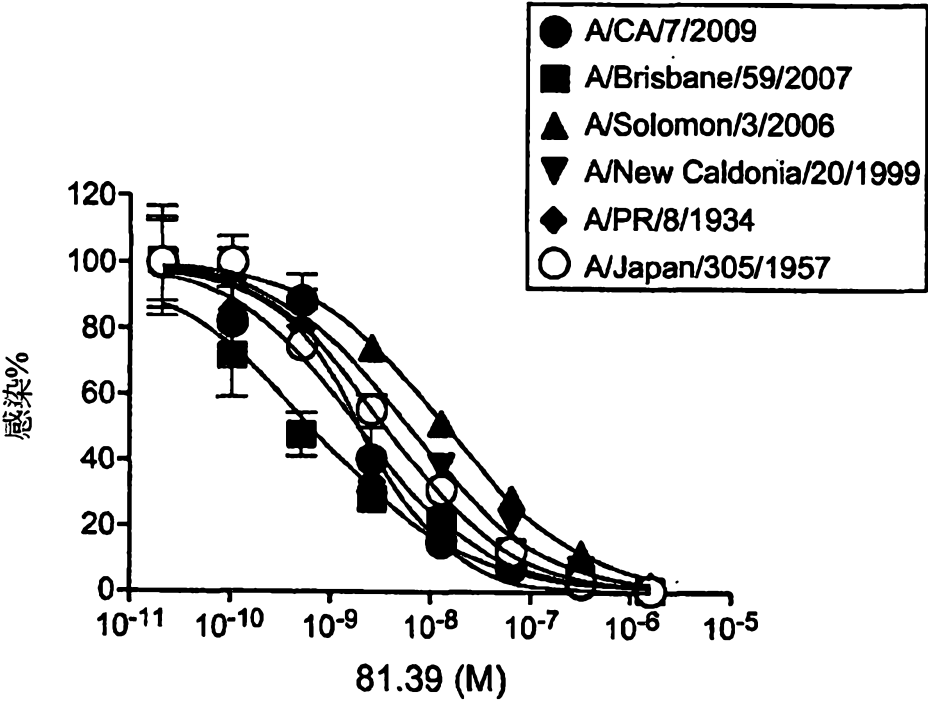


圖5A

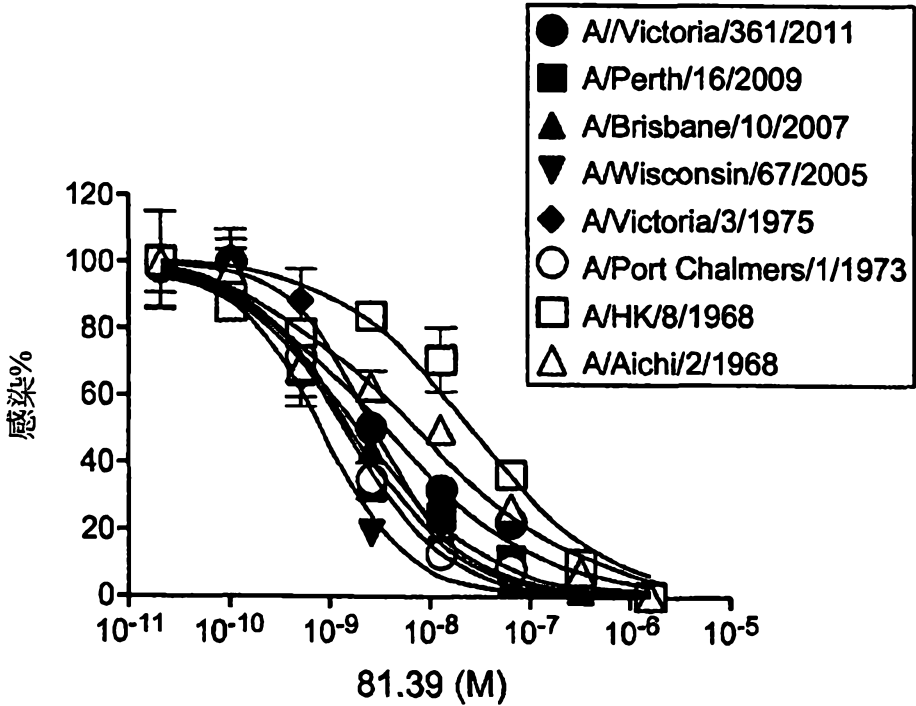


圖5B

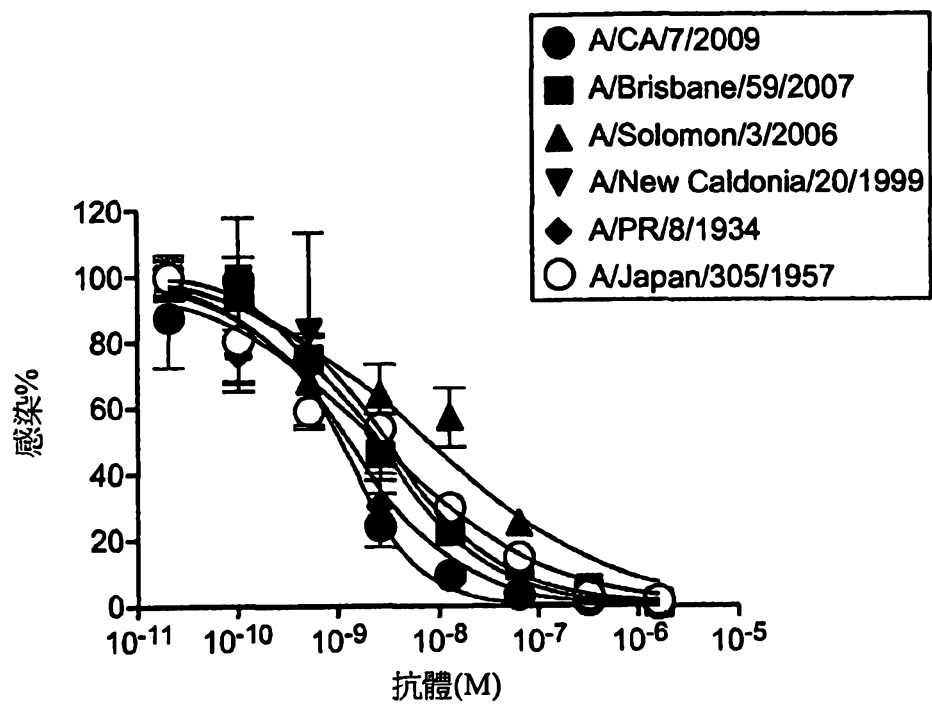


圖6

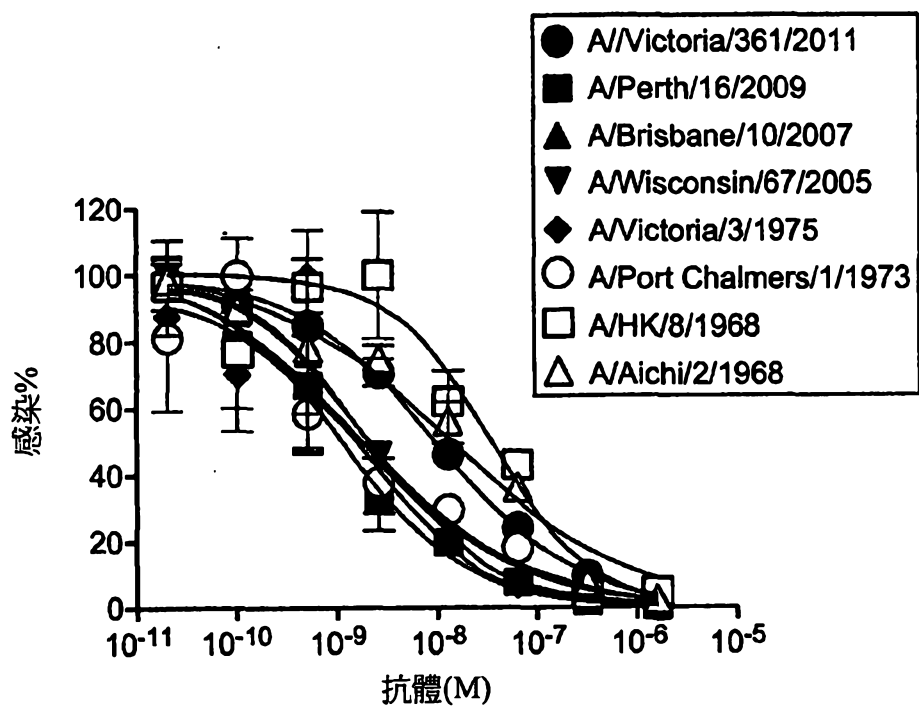


圖7

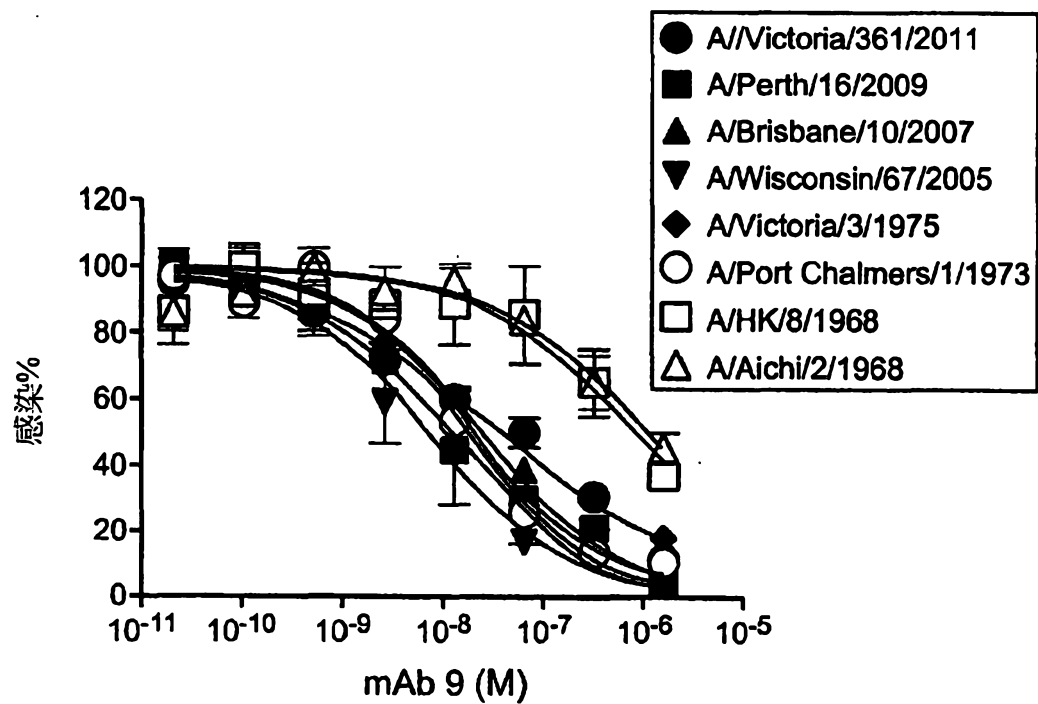


圖8

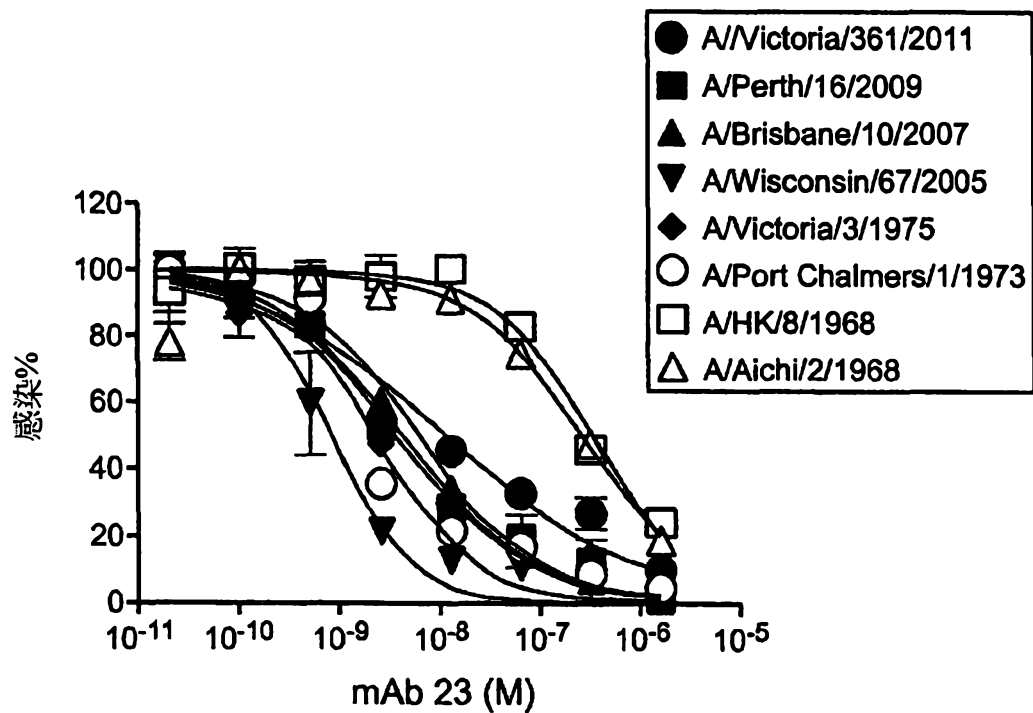


圖9

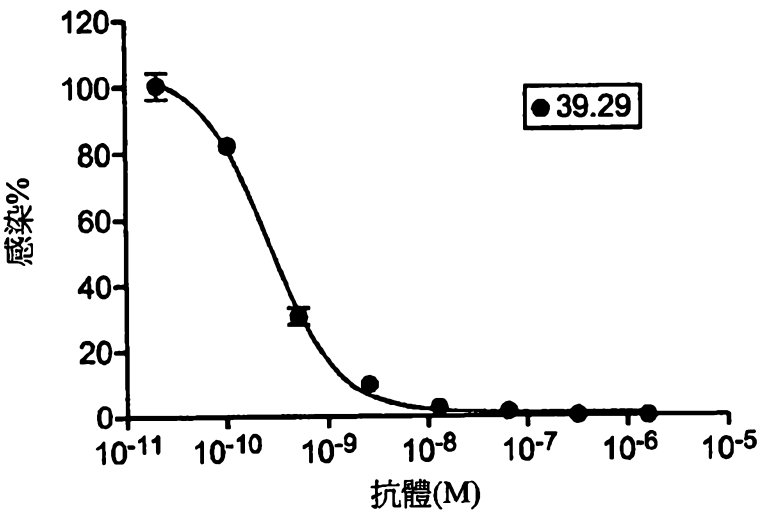


圖10

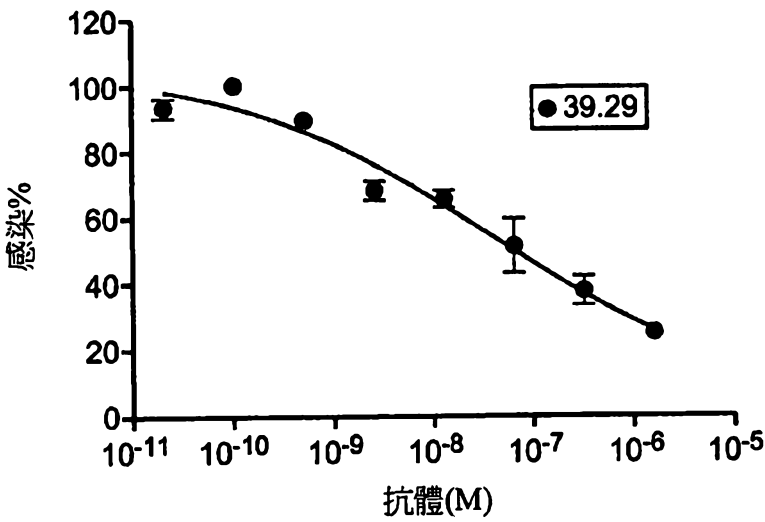


圖11

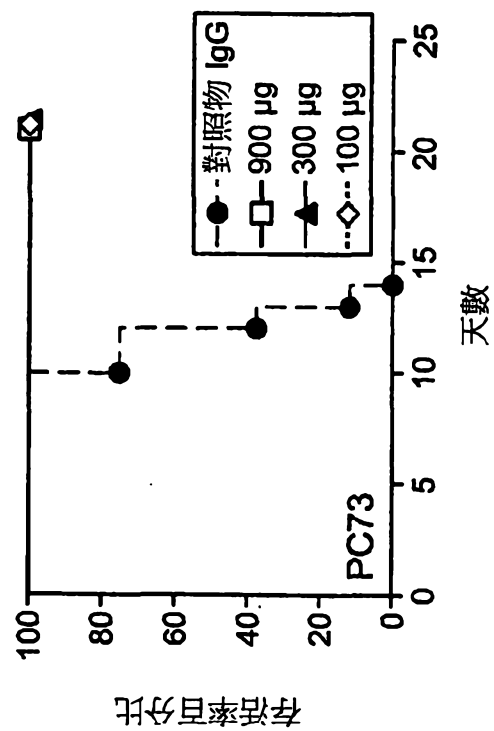


圖12B

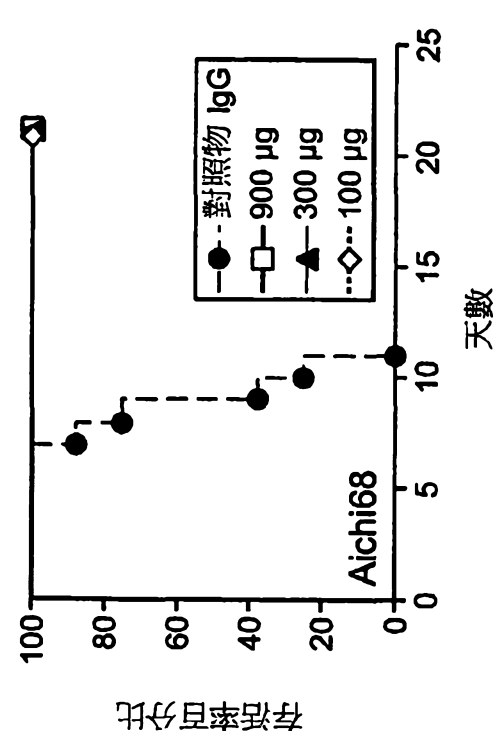


圖12D

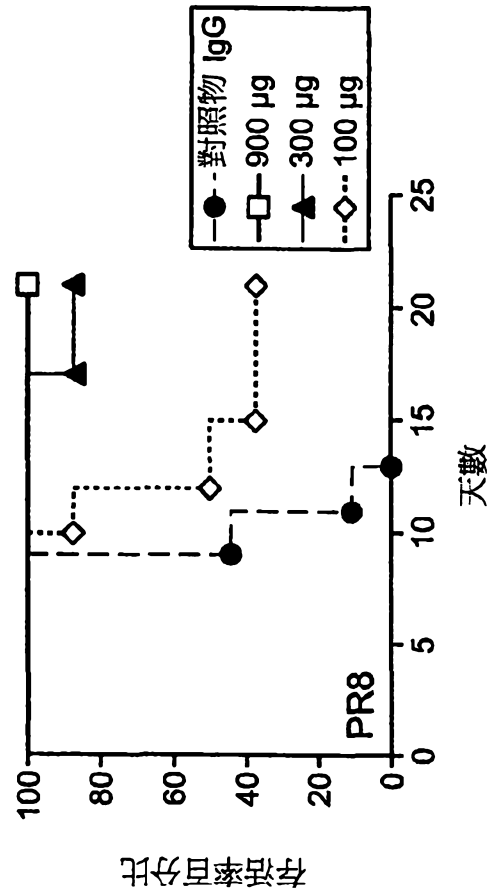


圖12A

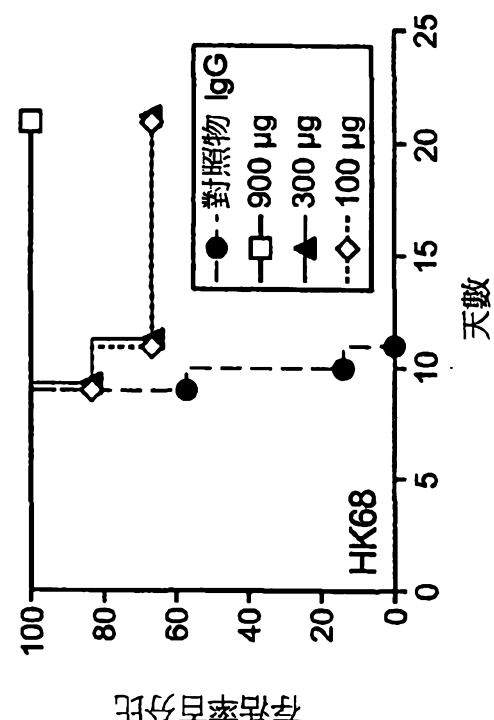


圖12C

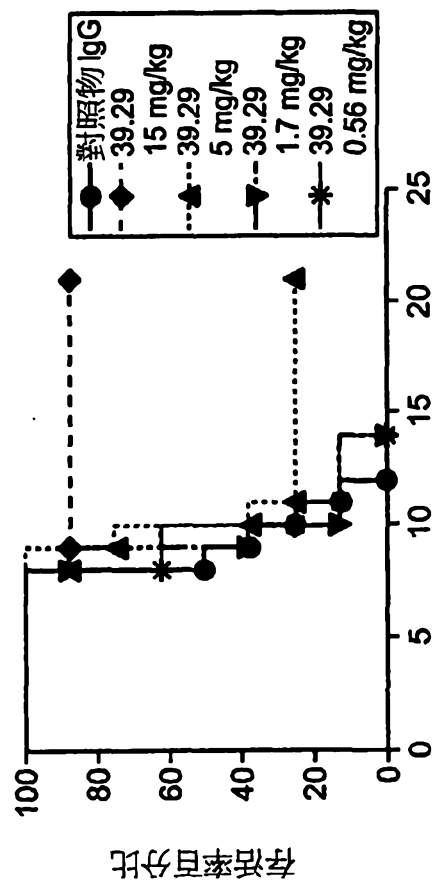


圖13

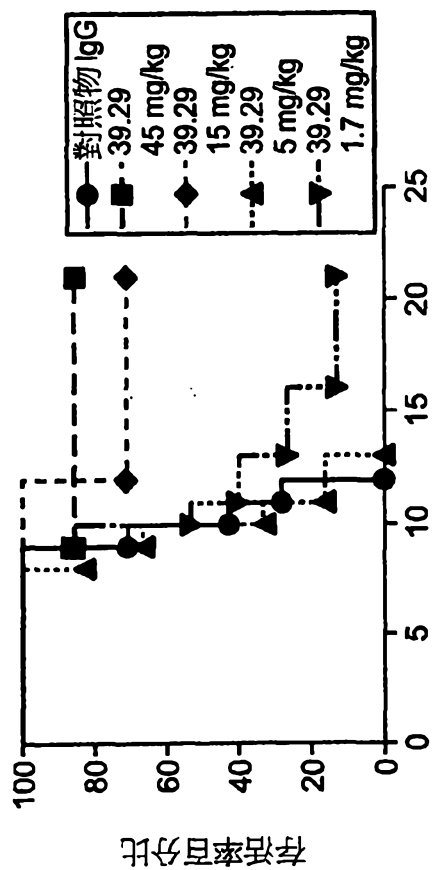


圖14

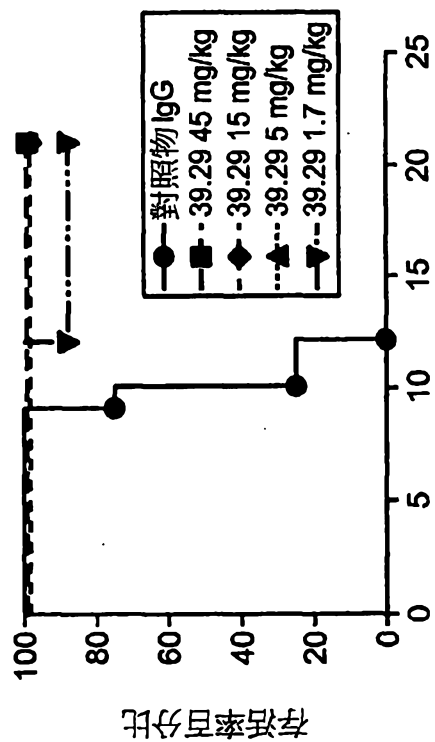


圖15

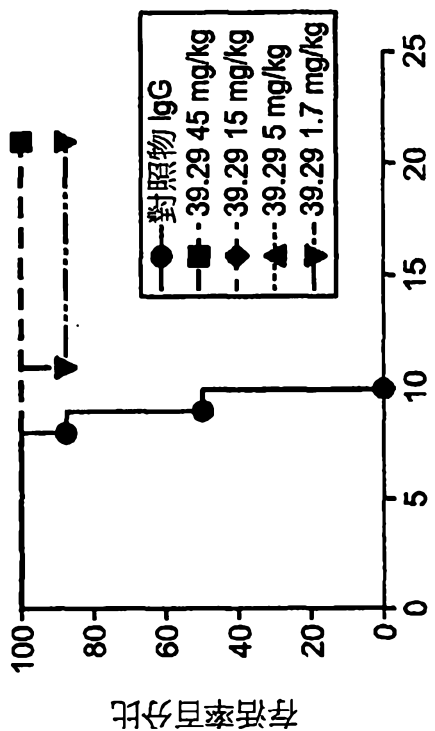


圖16

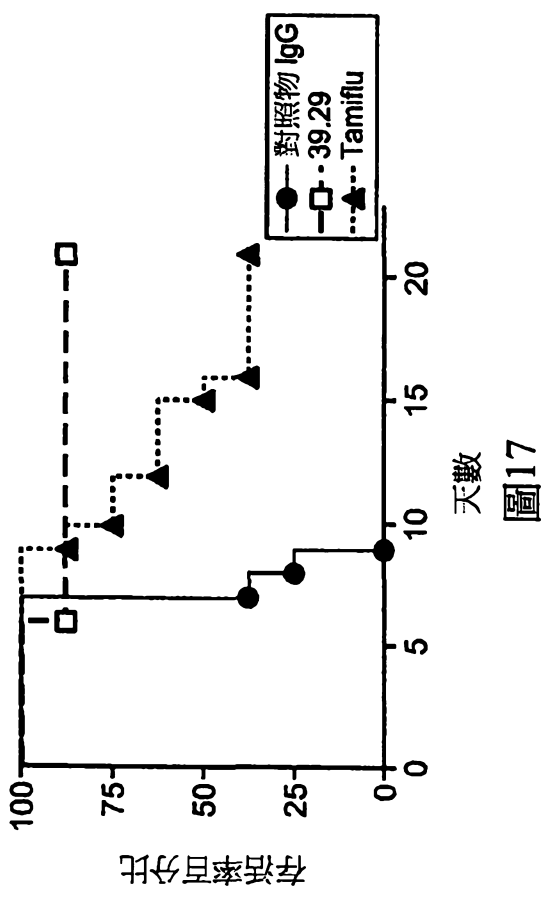


圖17

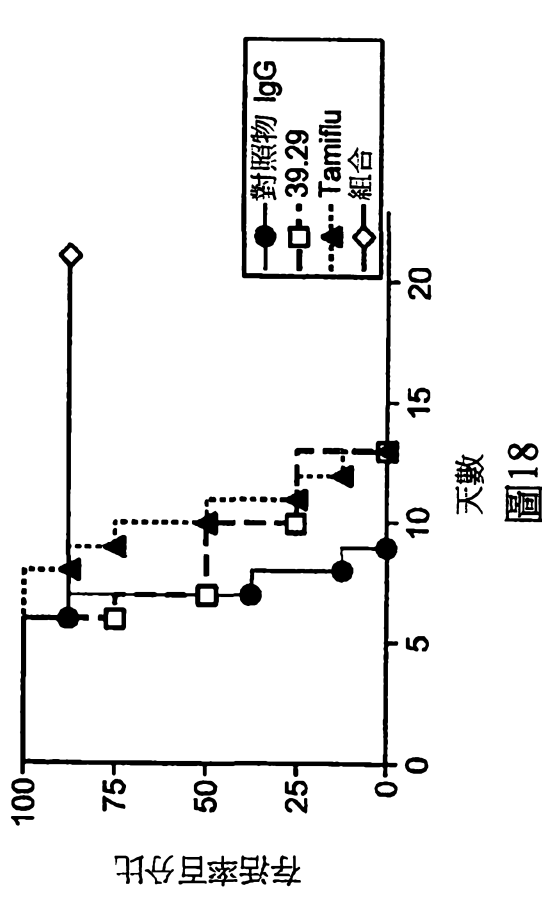


圖18

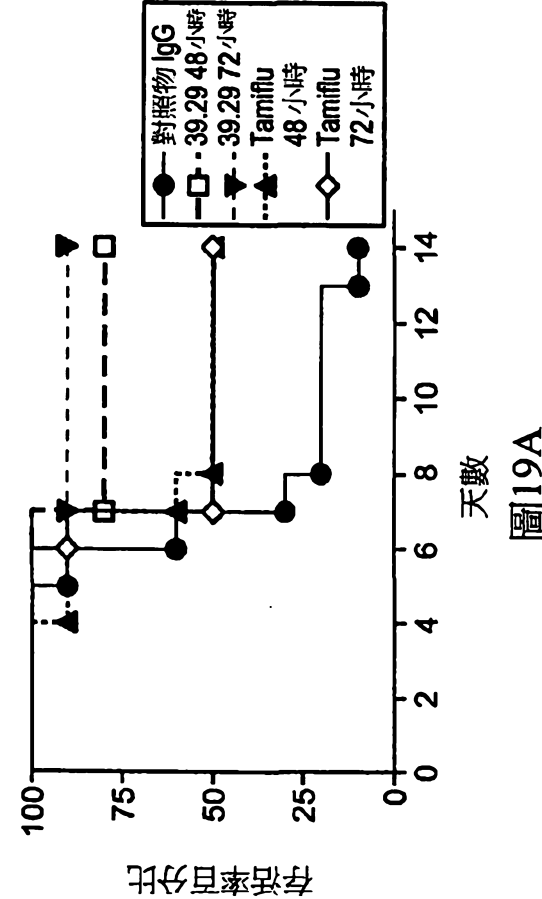


圖19A

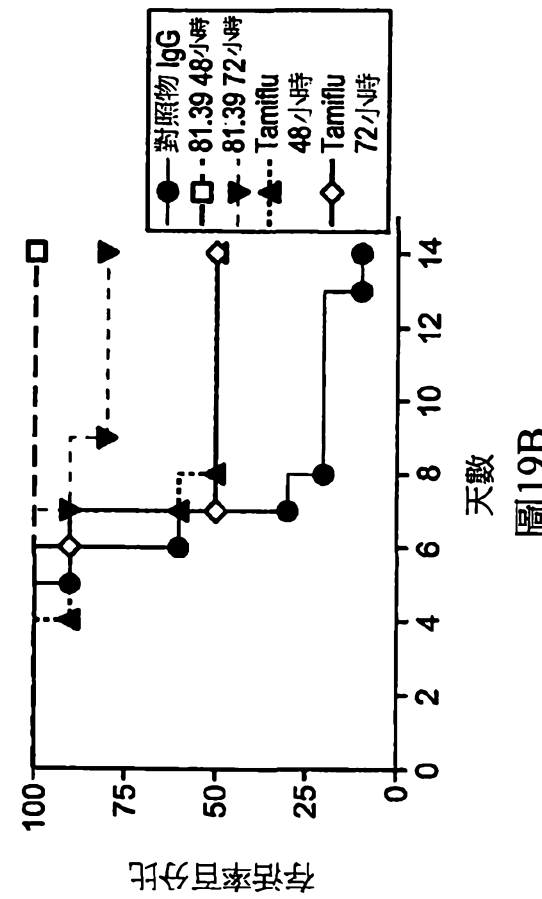


圖19B

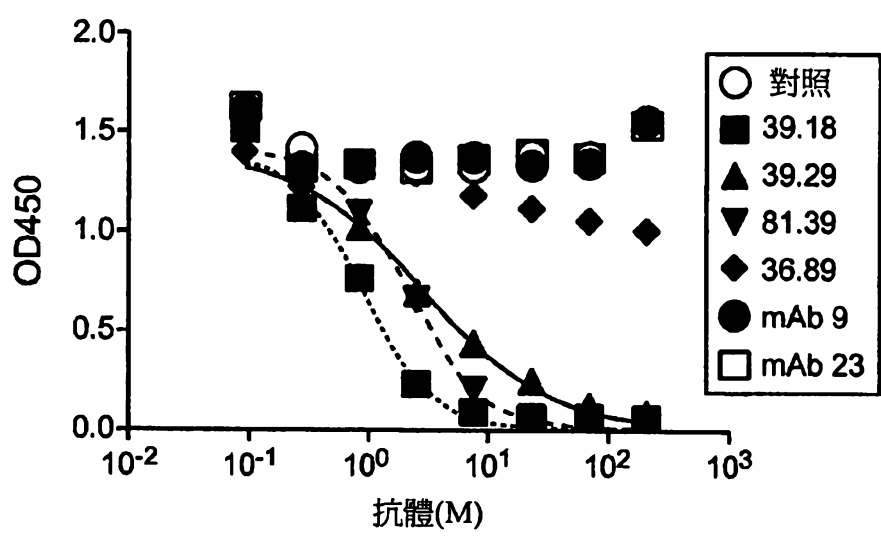


圖21A

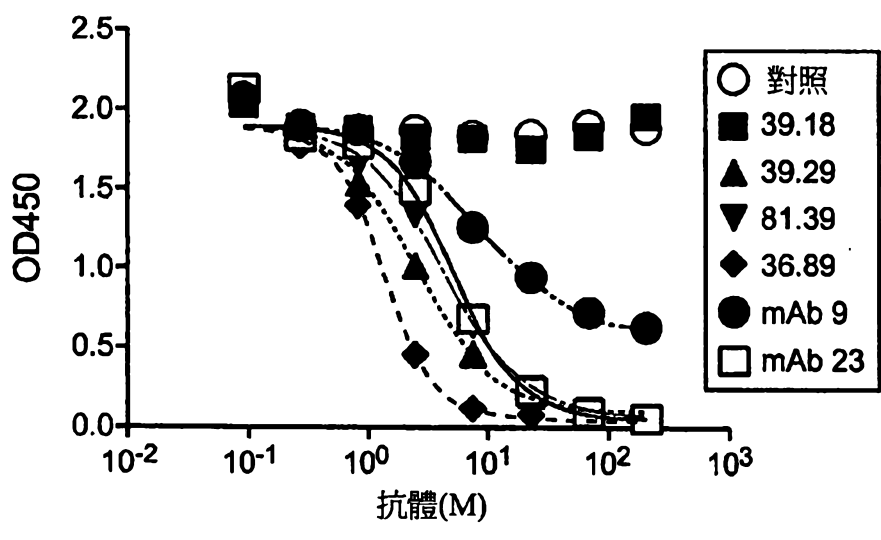


圖21B

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	H	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
81.39B1C1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	D	S	N	L	A	W	Y

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39B1C1	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	V	Y	S	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K
81.39B1C1	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	T	N	P	R	.	.	.	.	.	L	T	F	G	G	G	S	K	V	E	I	K

圖22A

重鏈		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
接觸 - CDR H1		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43				
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . .				W V V R Q A P G K
81.39B1C1	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G P A F H N R A M H . .				W V V R Q A P G K

Kabal編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43	
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K
81.39B1C1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	M	H	.	.	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K

Kabal編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
81:39B1C1	G	L	E	W	V	A	I	Y	P	.	.	D	G	S	K	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	P	L	Q	M	N	S	L	

Kabal編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
81:39B1C1	G	L	E	W	V	A	[I]	Y	P	.	.	D	G	S	K	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	[V]	P	L	Q	M	N	S	L	

[illegible][illegible]

圖 22B

輕鏈，K

輕鏈，κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01 E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N L A W Y																																									
81.39 SVSH-NYP E I V L T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S H N L A W Y																																									

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71		
IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F																																									
81.39 SVSH-NYP Q Q K P G Q A P R L L V Y S A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F																																									

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107			
IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T P G G G T K V E I K IGKJ4																																												
81.39 SVSH-NYP T L A I S S L Q S E D F A V Y Y C Q H Y T N Y P P R L T P G G G S K V E I K																																												

圖23A

重鏈

Kabat編號 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43
IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K
81.39 SVSH-NYP E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K



Kabat編號 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
81.39 SVSH-NYP G L E W V A L I Y F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R R F T I S R D N S K N T Y F L Q M N S L



Kabat編號 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01 R A E D T A V Y Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01
81.39 SVSH-NYP R E D T A V Y Y C A V P G P I F G I F P P W S Y . . . F D H W G Q G L V T V S S

圖23B

輕鏈，κ

輕鍵・κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
81.39B1F1	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	D	S	N	L	A	W	Y

Kabat - CDR L2																																			
Chothia - CDR L2																																			
接觸 - CDR L2																																			

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39B1F1	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	V	Y	S	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

Kabat - CDR L3																																			
Chothia - CDR L3																																			
接觸 - CDR L3																																			

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39B1F1	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	T	N	W	P	P	R	.	.	L	T	F	G	G	G	S	K	V	E	I	K	

圖24A

重鏈	Choithia - CDR H1		Kabat - CDR H1																																										
	Choithia - CDR H1	接觸 - CDR H1	Choithia - CDR H1	接觸 - CDR H1																																									
Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
81.39B1F1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
81.39B1F1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

Kabat - CDR H2	
Chothia - CDR H2	
接觸 - CDR H2	

Kabat編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C	
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
81.39B1F1	G	L	E	W	V	A	I	Y	F	.	.	.	D	G	S	K	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	F	L	Q	M	N	S	L

Kabat - CDR H3
Choitia - CDR H3
接觸 - CDR H3

[illegible]

圖 24B

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																				Kabat - CDR L1						
																																				Chothia - CDR L1						
																																				接觸 - CDR L1						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y	
81.39 SVDS	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	D	S	N	L	A	W	Y	

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39 SVDS	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	V	Y	S	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 SVDS	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	T	N	W	P	P	R	.	.	.	L	T	F	G	G	G	S	K	V	E	I	K	

圖25A

重鏈		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
接觸 - CDR H1		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43				
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . .				
81.39 SVDS	E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . .				

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
81.39 SVDS [E]	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K		

Kabat - CDR H2	
Chothia - CDR H2	
接觸 - CDR H2	

Kabat編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C	
IGHV3-30*01	G	L	E	N	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
81.39 SVDS	G	L	E	N	V	A	L	I	V	P	.	.	D	G	S	K	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	P	L	Q	M	N	S	L

Kabat - CDR H3
Chothia - CDR H3
接觸 - CDR H3

[illegible]

圖 25B

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
81.39SVSS	E	I	V	I	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G A S T R A T										G	I	P	A	R	P	S	G	S	G	S	G	T	E	E	F
81.39 SVSS	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	V	Y	S A S T R A T G										G	I	P	A	R	P	S	G	S	G	S	G	T	E	E	F

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 SVSS	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	T	N	W	P	P	R	.	.	L	T	F	G	G	G	S	K	V	E	I	K		

圖26A

Kabat - CDR H1	
Chothia - CDR H1	
接觸 - CDR H1	

Kabat - CDR H2	
Chothia - CDR H2	接觸 - CDR H2

Kabat - CDR H3
Chothia - CDR H3
接觸 - CDR H3

[illegible]

圖 26B

Kabat - CDR L1	接觸 - CDR L1
Chothia - CDR L1	

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 A B C D E F 28 29 30 31 32 33 34 35 36

R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	D	H	N	L	A	W	Y

Kabat - CDR L2
Chothia - CDR L2
接觸 - CDR L2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T
S	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T

Kabat - CDR L3
Chothia - CDR L3
接觸 - CDR L3

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107

Q	Q	Y	N	N	P	.	.	.	.	L	T
Q	H	Y	T	N	P	P	R	.	.	L	T

圖 27A

Kabat編號	重鏈																																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	N	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	N	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K		
81.39 SVDH	[E]	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	N	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
81.39 SVDH [E]	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K		

Kabat編號	Kabat - CDR H2																				Chothia - CDR H2																				接觸 - CDR H2	Kabat - CDR H2																				Chothia - CDR H2	接觸 - CDR H2
	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80		81	82	A	B	C																	
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L																		
81.39 SVDH	G	L	E	W	V	A	[L]	I	[Y.F]	.	.	D	G	S	[K.Q]	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	[V.F]	L	Q	M	N	S	L																					

Kabat編號	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	
IGHV3-30*01	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	Q	H	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	IGHJ1*01
81.39 SVDH	R	P	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	V	P	G	P	I	F	G	I	F	P	P	W	S	Y	.	.	F	D	H	W	G	Q	G	I	L	V	T	V	S	S		

圖 27B

輕鏈，κ

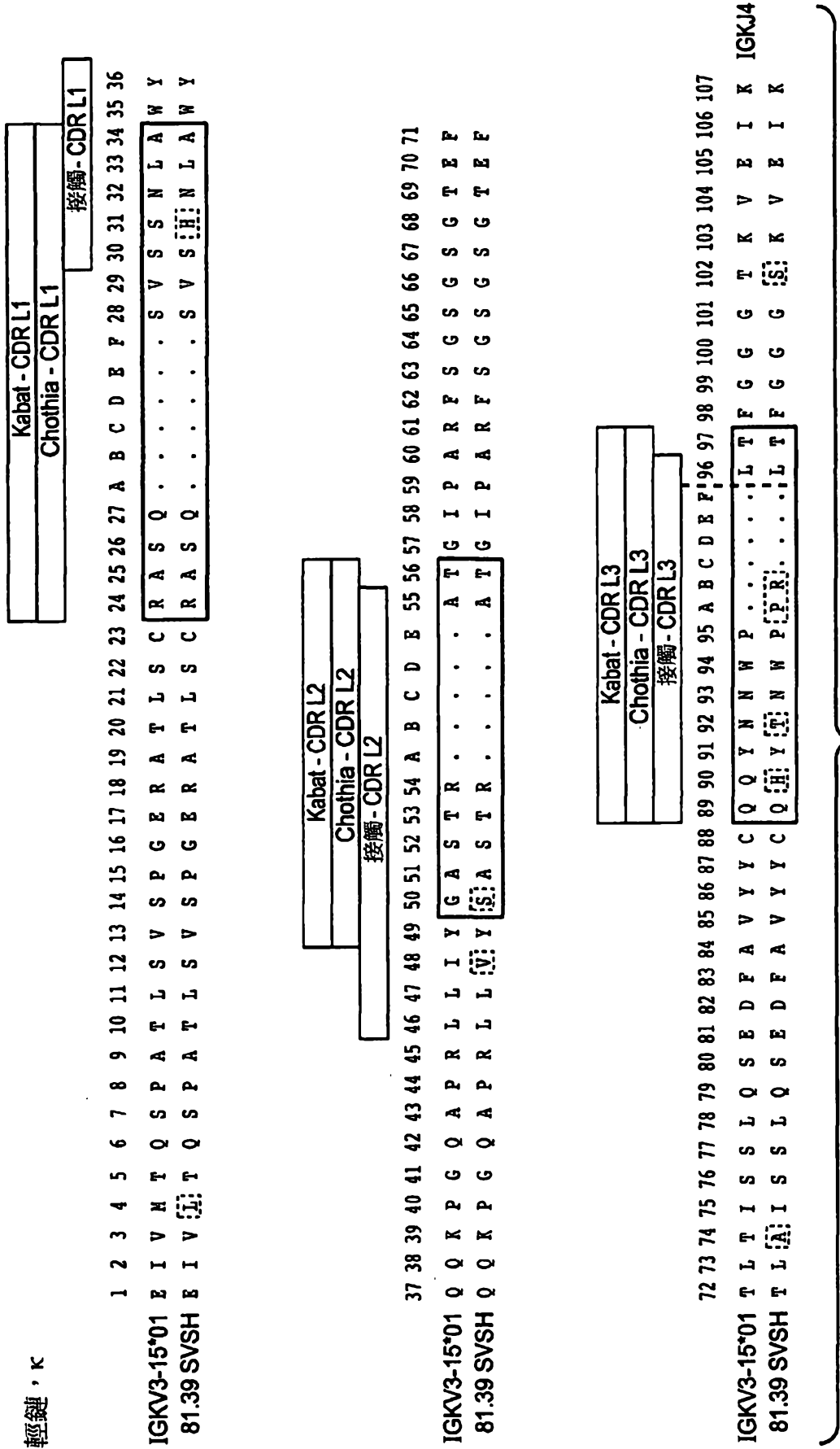


圖28A

重鏈

Kabat編號	Chothia - CDR H1										Kabat - CDR H1																																
	接觸 - CDR H1										接觸 - CDR H1																																
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K
81.39 SVSH	[E]	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	[A]	F	[H]	N	R	[A]	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K

Kabat編號	Chothia - CDR H2										Kabat - CDR H2																																		
	接觸 - CDR H2										接觸 - CDR H2																																		
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
81.39 SVSH	G	L	E	W	V	A	[L]	I	[Y]	F	.	.	D	G	S	[K]	Q	[Y]	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	[V]	F	[L]	Q	M	N	S	L

Kabat編號	Chothia - CDR H3										Kabat - CDR H3																														
	接觸 - CDR H3										接觸 - CDR H3																														
IGHV3-30*01	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	Q	H	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	IGHJ1*01		
81.39 SVSH	R	[P]	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	[V]	P	G	P	I	F	G	I	F	P	P	W	S	[Y]	.	.	[F]	[D]	H	W	G	Q	G	[L]	L	V	T	V	S	S

圖28B



輕鏈，κ

輕鏈，κ	Kabat - CDR L1																																									
	Chothia - CDR L1																																									
	接觸 - CDR L1																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y	
81.39 SVSH.NFP	E	I	V	[L]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	[H]	N	L	A	W	Y	

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39 SVSH.NFP	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	[V]	Y	[S]	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 SVSH.NFP	T	L	[A]	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	[H]	Y	[T]	N	[P]	P	[P	R]	.	.	.	L	T	P	G	G	G	[S]	K	V	E	I	K	

圖29A

重鏈		Choithia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43				
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . .				
81.39 SVSH.NFP	[E] V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F [A] F [H] N R [A] M H . .				

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
81.39 SVSH.NFP	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	A	F	H	N	R	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

Kabat - CDR H2	
Chothia - CDR H2	
接觸 - CDR H2	

Kabat編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
81.39SVSH.NFP	G	L	E	W	V	A	[L]	[I]	[Y]	[F]	.	.	D	G	S	[K]	[Q]	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	[V]	[F]	L	Q	M	N	S	L

Kabat - CDR H3
Chothia - CDR H3
接觸 - CDR H3

[illegible]

圖 29B

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
81.39 SVDS.F	E	I	V	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	D	S	N	L	A	W	Y	

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39 SVDS.F	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	Y	S	S	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 SVDS.F	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	T	N	F	P	P	R	.	.	.	L	T	F	G	G	G	S	K	V	E	I	K	

圖30A

重鏈

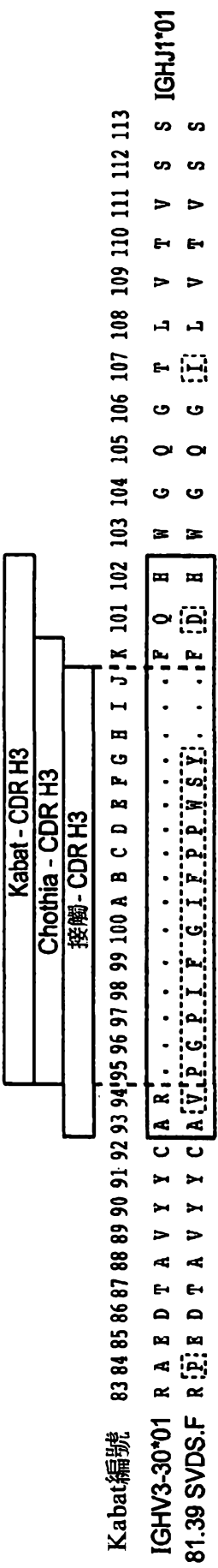
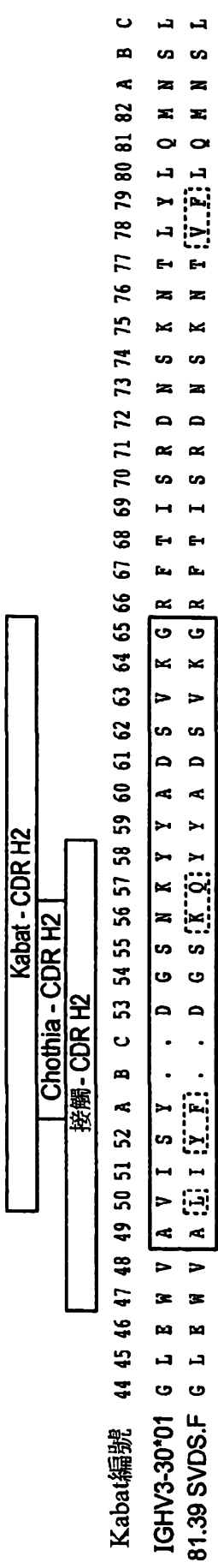
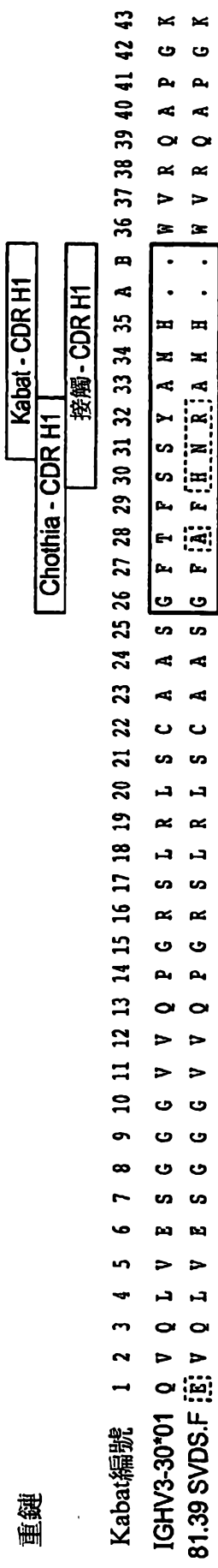


圖30B

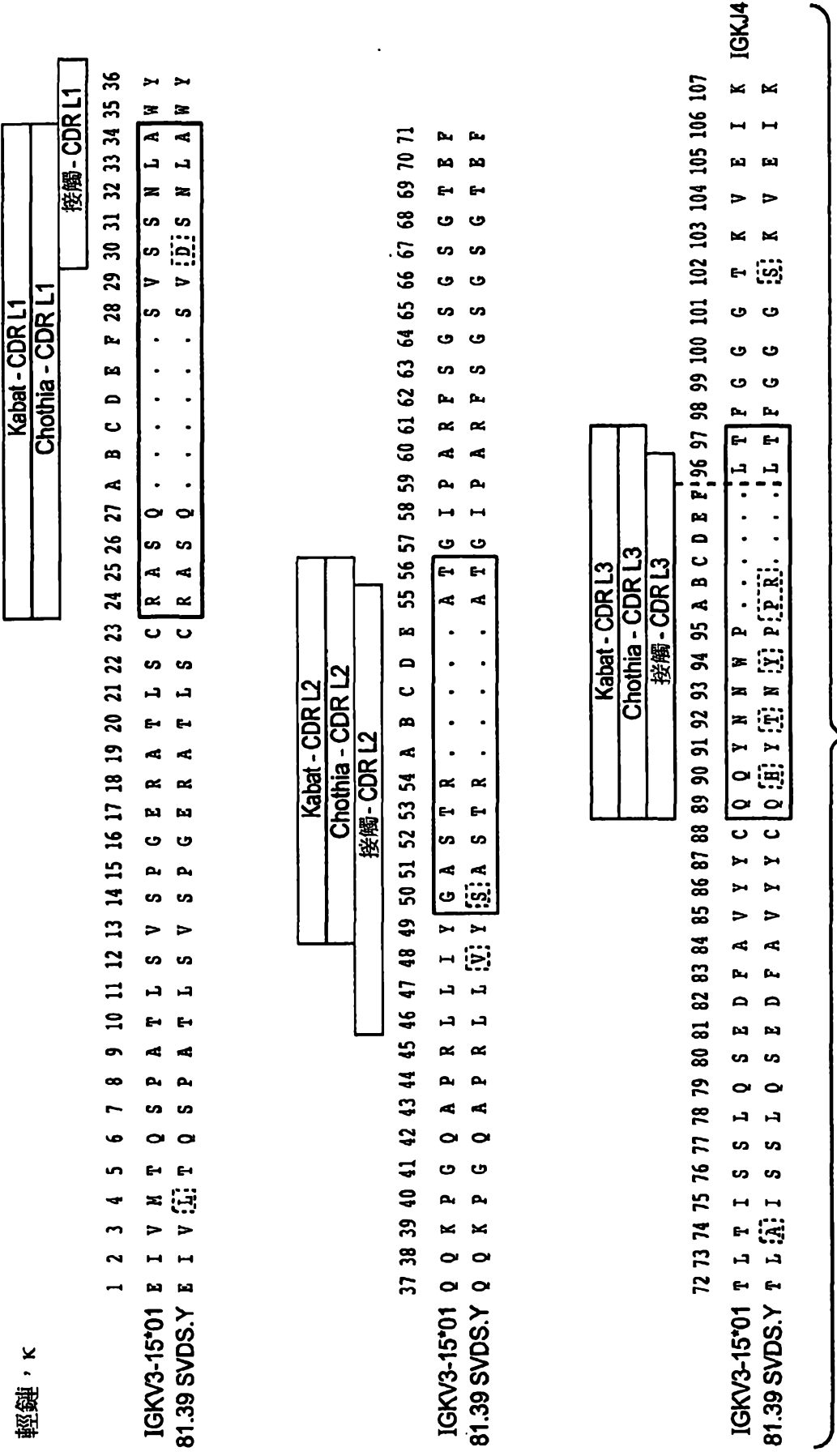


圖31A

重鏈

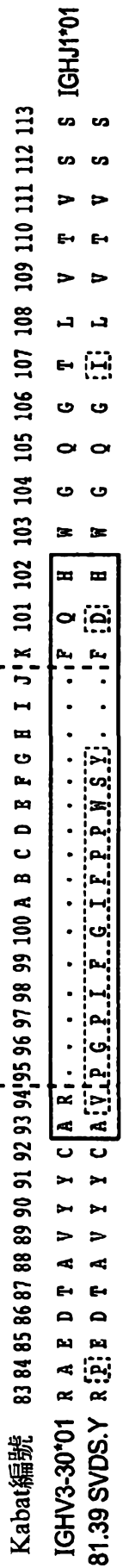
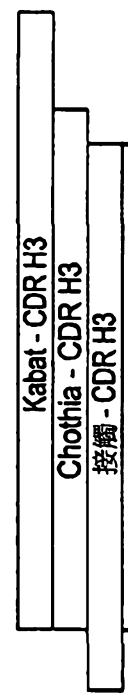
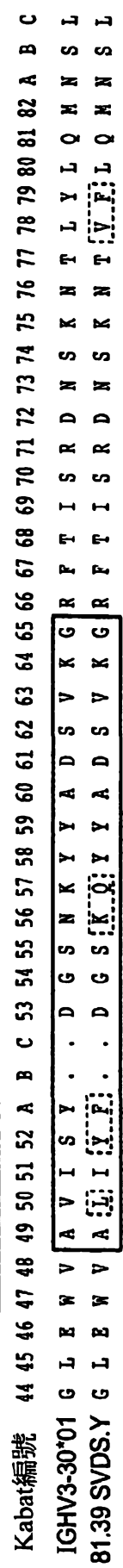
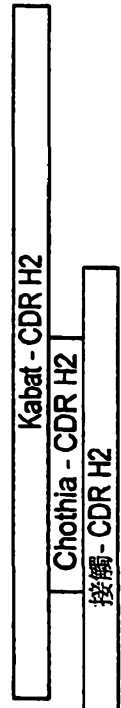
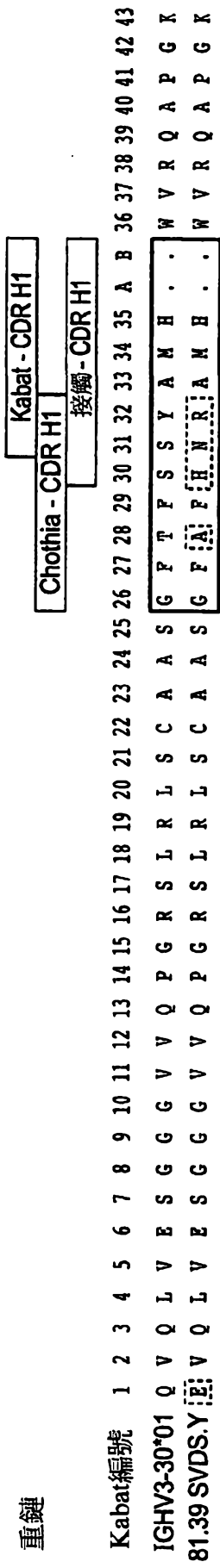


圖31B

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																																																																																								
<table><tr><td colspan="35">Kabat - CDR L1</td></tr><tr><td colspan="35">Chothia - CDR L1</td></tr></table>																																			Kabat - CDR L1																																			Chothia - CDR L1																																		
Kabat - CDR L1																																																																																																								
Chothia - CDR L1																																																																																																								
<table><tr><td colspan="35">接觸 - CDR L1</td></tr></table>																																			接觸 - CDR L1																																																																					
接觸 - CDR L1																																																																																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36																																																															
IGKV3-15*01																																																																																																								
E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y																																																																
39.29D2C4																																																																																																								
E	T	T	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	V	I	S	H	N	L	A	W	Y																																																																

Kabat - CDR L2																							
Chothia - CDR L2																							
接觸 - CDR L2																							

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
39.29D2C4	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	Y

Kabat - CDR L3																							
Chothia - CDR L3																							
接觸 - CDR L3																							

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
39.29D2C4	T	L	T	I	T	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	S	N	W	P	P	R	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	

圖32A

重鏈		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43				
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K				
39.29D2C4	[E] V Q L V [Q] S G G G V V Q P G [K] S L R L S C A A S G [I] T F S S Y A [V] H . . W V R Q A P G K				

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K
39.29D2C4	E	V	Q	L	V	Q	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	K	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	T	F	S	S	Y	A	V	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

Kabat - CDR H2	
Chothia - CDR H2	
接觸 - CDR H2	

Kabat編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
39.29D2C4	G	L	E	W	V	T	L	I	S	Y	.	.	D	G	A	N	Q	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	Y	L	Q	M	N	S	L

Kabat - CDR H3
Chothia - CDR H3
接吻 - CDR H3

Kabat編號	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113		
[IGHV3-30*01	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	IGHJ4
39.29D2C4	R	P	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	V	P	G	P	V	F	G	I	F	P	P	W	S	.	.	.	.	F	D	N	W	G	Q	G	I	L	V	T	V	S	S		

圖 32B

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																																																																																																																											
<table><tr><td colspan="35">Kabat - CDR L1</td></tr><tr><td colspan="35">Chothia - CDR L1</td></tr><tr><td colspan="35">接觸 - CDR L1</td></tr></table>																																			Kabat - CDR L1																																			Chothia - CDR L1																																			接觸 - CDR L1																																		
Kabat - CDR L1																																																																																																																																											
Chothia - CDR L1																																																																																																																																											
接觸 - CDR L1																																																																																																																																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36																																																																																																		
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y																																																																																																		
39.29D8C2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	V	I	S	H	N	L	A	W	Y																																																																																																		

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
39.29D8C2	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	Y

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
39.29D8C2	T	L	T	I	T	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	S	N	W	P	P	R	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	

圖33A

重鏈

		Kabat - CDR H1										Chothia - CDR H1										接觸 - CDR H1																								
Kabat編號		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01		Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
39.29D8C2		Q	V	Q	L	V	Q	S	G	G	V	V	Q	P	G	I	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	L	T	F	S	S	Y	A	V	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

		Kabat - CDR H2										Chothia - CDR H2										接觸 - CDR H2																								
Kabat編號		44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV3-30*01		G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
39.29D8C2		G	L	E	W	V	T	L	I	S	Y	.	.	D	G	A	N	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	Y	L	Q	M	N	S	L

		Kabat - CDR H3										Chothia - CDR H3										接觸 - CDR H3																								
Kabat編號		83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113			
IGHV3-30*01		R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
39.29D8C2		R	P	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	V	P	G	P	V	F	G	I	F	P	P	W	S	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

圖33B

輕鏈，κ

輕鍵，κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
39.29NCv1	E	I	V	[L]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	[V]	[L]	S	[H]	N	L	A	W	Y

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
39.29NCv1	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	[S]	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	[D]	[Y]

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
39.29NCv1	T	L	T	I	T	S	L	Q	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	S	N	W	P	P	R	.	.	.	L	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	

圖34A

重鏈		Kabat - CDR H1		Chothia - CDR H1		接觸 - CDR H1			
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . .	W	V	R	Q	A	P	G	K
39.29NCv1	Q V Q L V Q S G G G V V Q P G [K] S [P] R L S C A A S G [P] T F S S Y A [V] H . .	W	V	R	Q	A	P	G	K

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K
39.29NCv1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	<u>K</u>	<u>S</u>	<u>P</u>	<u>R</u>	<u>L</u>	<u>S</u>	<u>C</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>S</u>	<u>G</u>	<u>P</u>	<u>T</u>	<u>F</u>	<u>S</u>	<u>S</u>	<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>V</u>	<u>H</u>	<u>.</u>	<u>.</u>	<u>W</u>	<u>V</u>	<u>R</u>	<u>Q</u>	<u>A</u>	<u>P</u>	<u>G</u>	<u>K</u>

[illegible]

Kabat編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV3-30*01	G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
39.29NCv1	G	L	E	W	V	T	L	I	S	Y	.	.	D	G	A	N	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	Y	L	Q	M	N	S	L

[illegible]

Kabat編號	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	
IGHV3-30*01	R	A	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	IGHJ4
39.29NCv1	R	P	E	D	T	A	V	Y	C	A	V	P	G	P	V	F	G	I	F	P	P	W	S	Y	.	.	.	.	F	D	N	W	G	Q	G	I	L	V	T	V	S	S	

圖 34B

輕鏈，κ

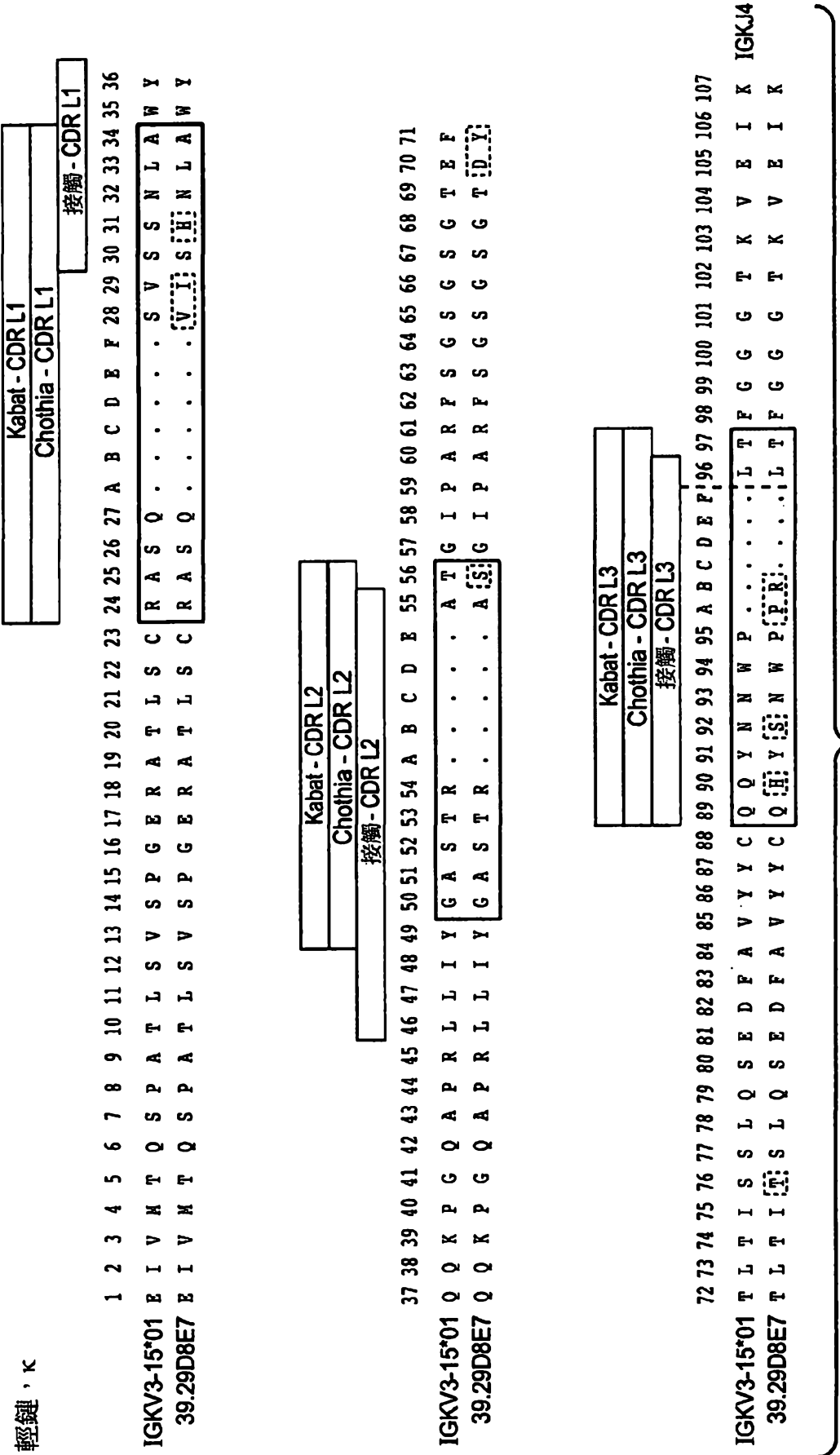


圖 35B

[illegible]

輕鏈，κ

輕鏈，κ																																									
Kabat - CDR L1																																									
Chothia - CDR L1																																									
接觸 - CDR L1																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
39.29.NFPP	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	[V]	[I]	S	[H]	N	L	A	W	Y

Kabat - CDR L2											
Chothia - CDR L2											
接觸 - CDR L2											

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71					
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G A S T R A T										G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	T	E	F
39.29.NFPP	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G A S T R A [S]										G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	T	[D]	[Y]		

Kabat - CDR L3											
Chothia - CDR L3											
接觸 - CDR L3											

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	[L]	T	P	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
39.29.NFPP	T	L	T	I	[T]	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	[H]	Y	[S]	N	[F]	P	[P]	[R]	.	.	.	[L]	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	

圖36A

重鏈

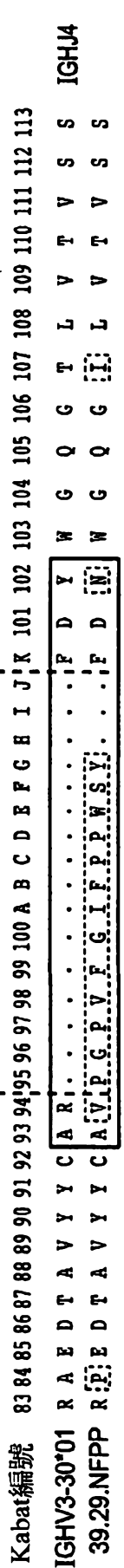
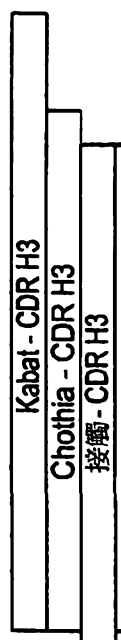
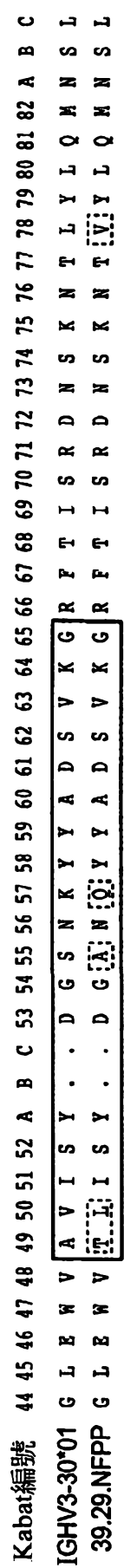
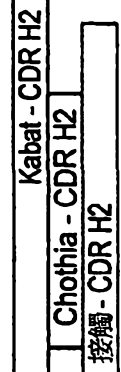
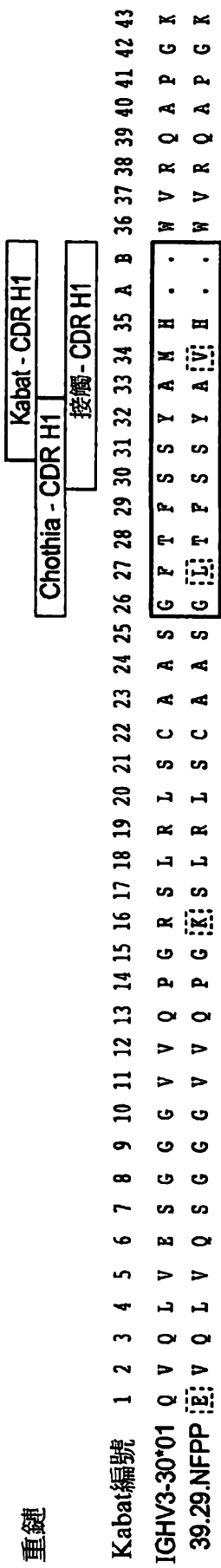


圖36B

輕鏈，κ

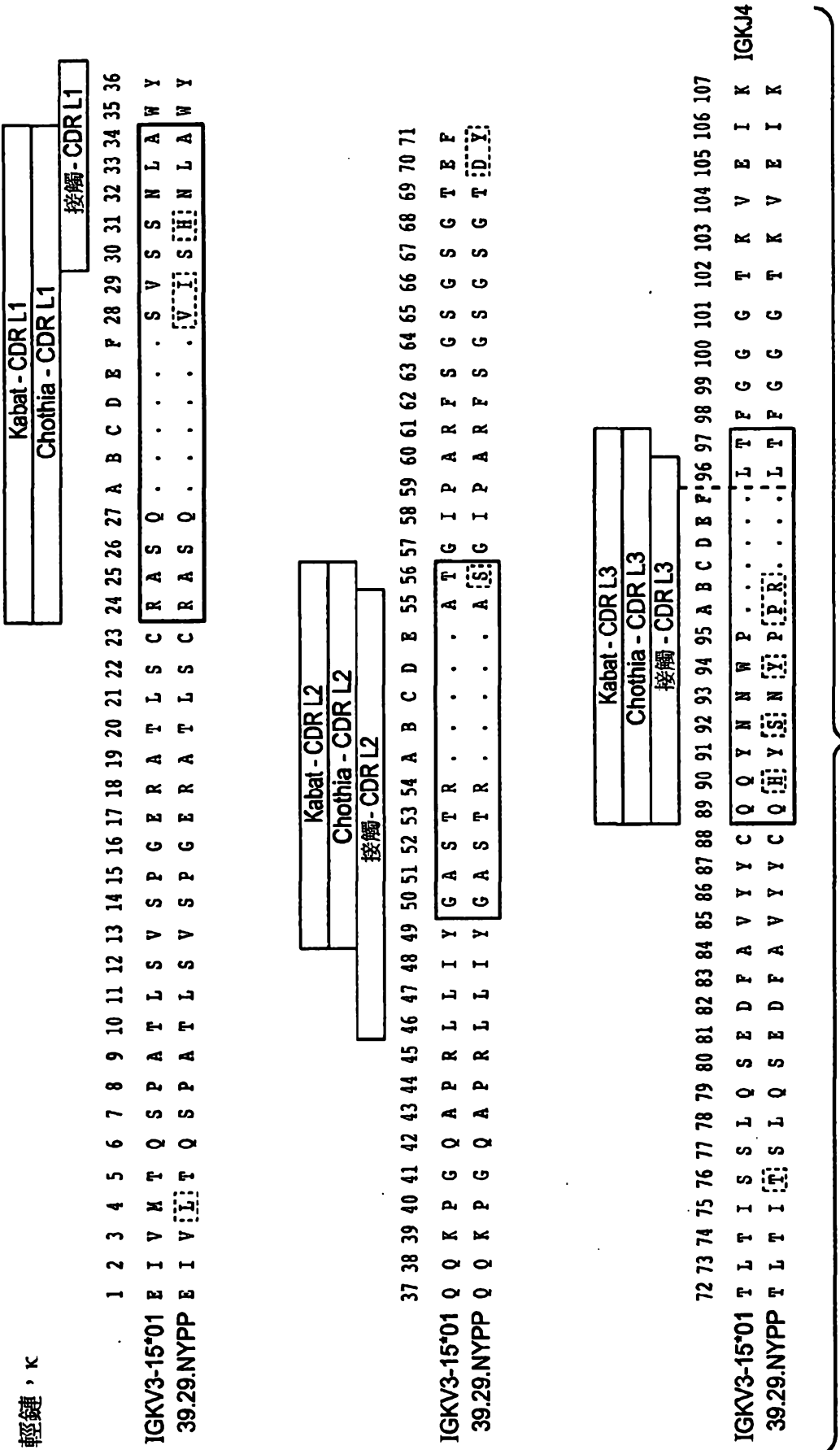


圖37A

重鏈

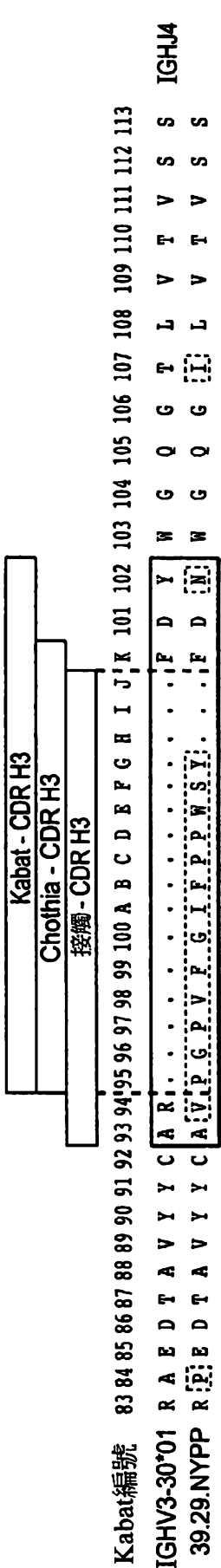
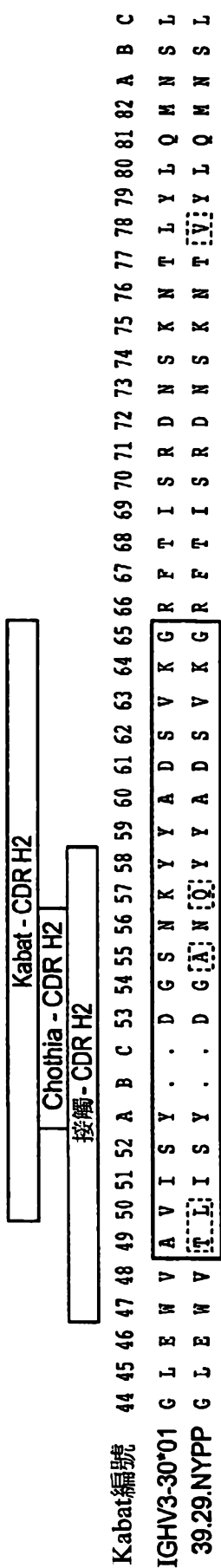
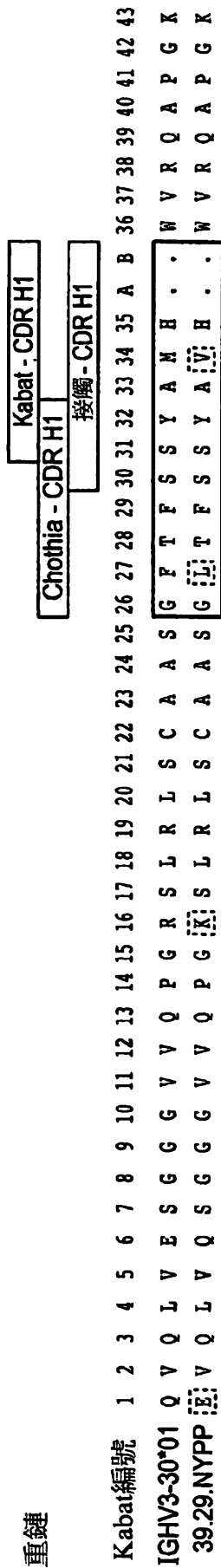


圖37B

輕鏈，κ

Kabat - CDR L1
Chothia - CDR L1
接觸 - CDR L1

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 A B C D E F 28 29 30 31 32 33 34 35 36
IGKV3-15*01 E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N L A W Y
39.29.NWPP E I V L T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q V I S H N L A W Y

Kabat - CDR L2
Chothia - CDR L2
接觸 - CDR L2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71
IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F
39.29.NWPP Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A S G I P A R F S G S G S G T D Y

Kabat - CDR L3
Chothia - CDR L3
接觸 - CDR L3

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K IGKJ4
39.29.NWPP T L T I T S L Q S E D F A V Y Y C Q H Y S N W P P R L T F G G G T K V E I K

圖38A

重鏈		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B	36 37 38 39 40 41 42 43			
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S	G F T F S S Y A M H .			W V R Q A P G K
39.29.NWPP	[E] V Q L V Q S G G G V V Q P G [K] S L R L S C A A S	G [I] T F S S Y A [V] H . .			W V R Q A P G K

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K
39.29.NWPP	<u>E</u>	V	Q	L	V	Q	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	<u>K</u>	<u>S</u>	<u>L</u>	<u>R</u>	<u>L</u>	<u>S</u>	<u>C</u>	<u>A</u>	<u>A</u>	<u>S</u>	<u>G</u>	<u>T</u>	<u>F</u>	<u>S</u>	<u>S</u>	<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>V</u>	<u>H</u>	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

	Kabat - CDR H2
	Chothia - CDR H2
	接觸 - CDR H2

Kabat編號		44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C	
IGHV3-30*01		G	L	E	W	V	A	V	I	S	Y	.	.	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L
39.29.NWPP		G	L	E	W	V	T	L	I	S	Y	.	.	D	G	A	N	Q	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	V	Y	L	Q	M	N	S	L

Kabat - CDR H3
Chothia - CDR H3
接觸 - CDR H3

Kabat編號	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113		
[GHV3-30*01	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	IGHJ4
39.29.NWPP	R	P	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	T	P	G	P	V	F	G	I	F	P	P	W	S	Y	.	.	.	F	D	W	W	G	Q	G	I	L	V	T	V	S	S		

圖 38B

輕鏈，κ

輕鏈，K																																																																																																											
<table><tr><td colspan="36">Kabat - CDR L1</td></tr><tr><td colspan="36">Chothia - CDR L1</td></tr></table>																																				Kabat - CDR L1																																				Chothia - CDR L1																																			
Kabat - CDR L1																																																																																																											
Chothia - CDR L1																																																																																																											
<table><tr><td colspan="36">接觸 - CDR L1</td></tr></table>																																				接觸 - CDR L1																																																																							
接觸 - CDR L1																																																																																																											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36																																																																		
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	S	S	N	L	A	W	Y																																																																		
39.18B11	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	V	T	L	S	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	.	S	V	A	N	N	L	A	W	Y																																																																		

Kabat - CDR L2										Chothia - CDR L2										接觸 - CDR L2									
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	P	S	G	S	G	S	G	T	E	F
39.18B11	Q	Q	K	P	G	Q	S	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	.	D	T	G	I	P	A	R	P	S	G	S	G	S	G	T	E	F

Kabat - CDR L3										Chothia - CDR L3										接觸 - CDR L3									
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	.	.	Y	T	P	G	Q	G	T	K	V	E	I	K
39.18B11	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	P	N	.	.	.	Y	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K

圖39A

重鏈

重 鍵	Chothia - CDR H1																																			Kabat - CDR H1										接觸 - CDR H1									
Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43										
IGHV1-69*01	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	G	T	F	S	S	Y	A	I	S	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q										
39.18B11	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	N	K	V	S	C	K	A	S	G	S	I	F	S	N	Y	G	I	S	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q										

Kabat - CDR H2

Chothia - CDR H2

接觸 - CDR H2

Kabat編號		44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV1-69*01		G	L	E	W	M	G	G	I	I	P	.	.	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	E	S	T	S	T	A	Y	M	E	L	S	S	L
39.18B11		G	L	E	W	M	G	G	I	I	P	.	.	I	F	G	A	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	A	D	E	S	T	S	T	V	Y	M	E	V	R	S	L

Kabat - CDR H3

Chothia - CDR H3

接觸 - CDR H3

Kabat編號		83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113				
IGHV1-69*01		R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
39.18B11		R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	Q	Q	L	Y	K	G	Y	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

圖39B

Kabat - CDR L1	接觸 - CDR L1
Chothia - CDR L1	

接觸-CDRL1

Kabat - CDR L2
Chothia - CDR L2
接觸 - CDR L2

接觸-CDR L2

Kabat - CDR L3
Chothia - CDR L3
接觸 - CDR L3

接觸 - CDR L3

圖 40A

重鏈

		Chothia - CDR H1										Kabat - CDR H1									
		接觸 - CDR H1																			
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B																				
IGHV1-69*01	Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S																				
39.18.E12	Q V Q L V Q S G A G V K K P G S S M K V S C K A S																				
		G T F S S Y A I S . .										W V R Q A P G Q									
		G S I F S N Y G I S . .										W V R Q A P G Q									



Kabat編號	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C	53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV1-69*01	G G I I P . .	I F G T A N Y A Q K P Q G R V T I T A D E S T S T A Y M E L S S L
39.18.E12	G G I I P . .	I F G A A N Y A Q K P Q G R V T I T A D E S T S T V Y M E V R S L



Kabat編號	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K	101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV1-69*01	R S E D T A V Y Y C A R	F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01
39.18.E12	R S E D T A V Y Y C A R R Q Q L Y K G Y	F Q H W G Q G T L V T V S S

圖40B

輕鏈，κ

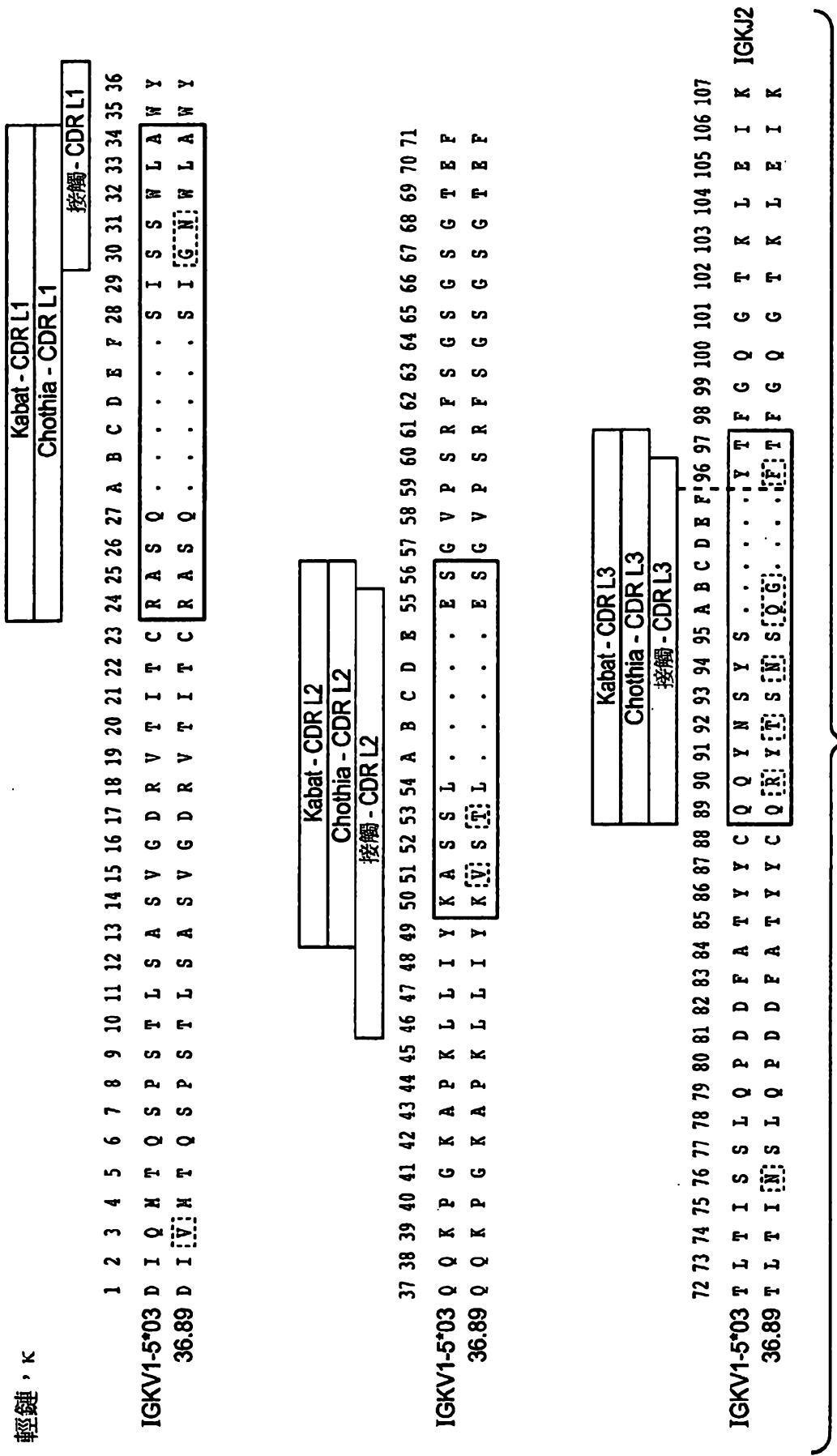


圖41A

重鏈		Chothia - CDR H1		Kabat - CDR H1	
Kabat編號	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B	36 37 38 39 40 41 42 43			
IGHV1-18*01	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S	G Y T F T S Y G I S .			W V R Q A P G Q
36.89	Q V Q L V Q S G A E L K R P G A S V K V S C K T S	G Y S F N N Y G I N .			W V R Q A P G Q

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV1-18*01	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	G	I	S	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q
36.89	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	L	K	R	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	T	S	G	Y	S	F	N	N	Y	G	I	N	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q

Kabat - CDR H2

Chothia - CDR H2	接觸 - CDR H2
------------------	-------------

Kabat編號 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C

IGHV1-18*01 G L E W M G W I S A . Y N G N T N Y A Q K L Q G R R V T M T T D T S T S T A Y M E L R S L

36.89 G L E W M G W I S A . . Y [T] G N T [H] Y A [K N F] E G R R V T [L] T T D T S T S T A Y M E [V] R R S L

Kabat - CDR H3

Chothia - CDR H3

接觸-CDRH3

[illegible]

圖 41B

輕鏈，λ

輕鏈，λ																																																																																																																																																							
<table><tr><td colspan="38">Kabat - CDR L1</td></tr><tr><td colspan="38">Chothia - CDR L1</td></tr><tr><td colspan="38">接觸 - CDR L1</td></tr></table>																																						Kabat - CDR L1																																						Chothia - CDR L1																																						接觸 - CDR L1																																					
Kabat - CDR L1																																																																																																																																																							
Chothia - CDR L1																																																																																																																																																							
接觸 - CDR L1																																																																																																																																																							
Kabat編號																																																																																																																																																							
IGLV1-44*01																																																																																																																																																							
9.01F3																																																																																																																																																							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																																																																																																																				
Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	.	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	S	S	N	.	.	.	I	G	S	N	T	V	N	W	Y																																																																																																															
S	S	E	L	T	Q	P	P	S	.	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	T	S	N	.	.	.	I	G	Y	N	P	V	S	W	Y																																																																																																															

Kabat - CDR L2
Chothia - CDR L2
接觸 - CDR L2

Kabat編號																																									
IGLV1-44*01																																									
9.01F3																																									
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	A	B	67	68	69	70	71
Q	Q	Q	L	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	S	N	N	Q	R	.	.	.	.	P	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	K	.	.	S	G	T	S	A
Q	Q	V	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	S	N	T	E	R	.	.	.	.	P	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	K	.	.	S	G	T	S	A	

Kabat - CDR L3
Chothia - CDR L3
接觸 - CDR L3

Kabat編號																																												
IGLV1-44*01																																												
9.01F3																																												
72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107			
S	L	A	I	S	G	L	Q	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	W	D	D	S	L	N	G	.	.	.	Y	V	F	G	T	G	T	K	V	T	V	L	I	G	L	J
S	L	A	I	S	G	L	Q	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	W	D	D	T	L	N	G	.	.	.	F	V	F	G	G	T	K	V	T	V	L	L	L	L	L	

圖42A

重鏈

		Kabat - CDR H1										Chothia - CDR H1										接觸 - CDR H1																								
Kabat編號		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV1-2*02		Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	G	Y	Y	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q
9.01F3		Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	Q	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	N	A	Y	Y	I	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q



		Kabat編號										Chothia編號										接觸編號																								
Kabat編號		44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV1-2*02		G	L	E	W	M	G	W	I	N	P	.	.	N	S	G	G	T	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S	I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L
9.01F3		G	L	E	W	M	G	W	I	N	P	.	.	N	F	G	G	T	H	Y	A	R	K	F	Q	G	R	V	T	M	T	R	D	A	S	I	N	T	A	Y	M	E	L	D	R	L



		Kabat - CDR H3										Chothia - CDR H3										接觸 - CDR H3																									
Kabat編號		83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113				
IGHV1-2*02		R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9.01F3		I	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	V	R	N	R	A	A	A	V	I	M	D	Q	F	Y	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

人類生殖系

圖42B

Kabat - CDR L1

Choithia - CDR L1

接觸 - CDR L1

Kabat編號

IGKV2-30*01

23.06C2

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 A B C D E F 28 29 30 31 32 33 34 35 36

D V V M T Q S P L S L P V T L G Q P A S I S C R S S Q S L V Y S . D G N T Y L N W F

T Q S P L S P P V T L G Q P A S I S C R S S Q S L L Y T . D G F T Y L S W Y

Kabat - CDR L2

Choithia - CDR L2

接觸 - CDR L2

Kabat編號

IGKV2-30*01

23.06C2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

Q R P G Q S P R R L I Y K V S N R D S G V P D R F S G S G S G T D F

Q R P G Q S P R R L I Y K I S N R D S G V P D R F S G S G S G T D F

Kabat - CDR L3

Choithia - CDR L3

接觸 - CDR L3

Kabat編號

IGKV2-30*01

23.06C2

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107

T L K I S R V E A E D V G V Y Y C M Q G T H W P L T F G G T K V E I K

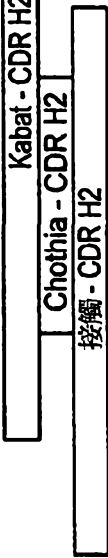
T L K I S R V E A E D V G V Y Y C M Q A T H W P L T F G E G T K V E I K

圖43A

56

重鏈

Kabat編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV4-39*01	Q	L	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	S	G	G	S	I	S	S	S	S	Y	Y	W	G	W	I	R	Q	P	P	G	K
23.06C2	Q	V	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	S	G	G	L	I	G	T	G	S	Y	Y	W	G	W	I	R	Q	T	P	G	K



Kabat編號	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	A	B	C
IGHV4-39*01	G	L	E	W	I	G	S	I	Y	.	.	.	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S	R	V	T	I	S	V	D	T	S	K	N	Q	F	S	L	K	L	S	S	V
23.06C2	G	H	E	W	I	G	S	I	S	.	.	.	Y	S	G	S	T	Y	Y	H	P	S	L	K	S	R	V	T	I	S	D	T	S	K	N	Q	L	F	L	K	L	R	S	V	



Kabat編號	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113				
IGHV4-39*01	T	A	A	D	T	A	V	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23.06C2	T	A	A	D	T	A	Q	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

人類生殖系

圖43B

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（15）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種經分離抗血球凝集素抗體，其包含三個重鏈高變區(HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈高變區(HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3)，其中：
 - (a) HVR-H1包含選自由SEQ ID NO:191組成之群的胺基酸序列；
 - (b) HVR-H2包含胺基酸序列SEQ ID NO:193；
 - (c) HVR-H3包含胺基酸序列SEQ ID NO:194；
 - (d) HVR-L1包含胺基酸序列SEQ ID NO:195；
 - (e) HVR-L2包含胺基酸序列SEQ ID NO:196；且
 - (f) HVR-L3包含選自由SEQ ID NO:197組成之群的胺基酸序列。
2. 如請求項1之經分離抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 235的胺基酸序列的輕鏈可變區。
3. 如請求項1之經分離抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 234的胺基酸序列的重鏈可變區。
4. 如請求項1之經分離抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 234的胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 235的胺基酸序列。
5. 如請求項1之經分離抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 139的胺基酸序列的輕鏈。
6. 如請求項1之經分離抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 147的胺基酸序列的重鏈。
7. 如請求項1之經分離抗血球凝集素抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO: 147的胺基酸序列，且該輕鏈

包含SEQ ID NO: 139的胺基酸序列。

8. 一種組合物，其包含如請求項1至7中任一項之抗體。
9. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之抗體及醫藥學上可接受之載劑。
10. 一種經分離核酸，其編碼如請求項1至7中任一項之抗體。
11. 一種宿主細胞，其包含如請求項10之核酸。
12. 一種產生抗體之方法，其包含培養如請求項11之宿主細胞以便產生該抗體。
13. 一種如請求項1至7中任一項之抗血球凝集素抗體的用途，其係用於製造治療、抑制或預防A型流感病毒感染之藥劑。
14. 如請求項13之用途，其中該藥劑進一步包含另一治療劑。
15. 如請求項14之用途，其中該另一治療劑為神經胺糖酸苷酶抑制劑、抗血球凝集素抗體或抗M2抗體。